

Aus der Geburtshilflich-Gynäkologischen Abteilung
des Städtischen Wenckebach-Krankenhauses

Direktor: Prof. Dr. H. Gansau

DIABETES MELLITUS UND GRAVIDITÄT IM WANDEL DER JAHRZEHNTE

Inaugural-Dissertation
zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Eberhard Blumenstein

aus Berlin

1973

Aus der Geburtshilflich-Gynäkologischen Abteilung
des Städtischen Wenckebach-Krankenhauses
Direktor: Prof. Dr. H. Gansau

DIABETES MELLITUS UND GRAVIDITÄT IM WANDEL DER JAHRZEHNTE

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Eberhard Blumenstein

aus Berlin

Referent: Prof. Dr. med. H. Gansau

Korreferent: Prof. Dr. med. G. Hörmann



Gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fachbereiche der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 12.4.1973

Inhaltsverzeichnis

- A) I. Einleitung
 - II. Historischer Überblick zum Diabetes mellitus
 - III. Historisches zur Gravidität bei Diabetes mellitus
- B) Aufgabenstellung

Die Entwicklung der Behandlung des Diabetes mellitus in der Gravidität bis zum heutigen Stand und ihre Ergebnisse

 - I. Abhandlung der Gefahren für die diabetische Mutter und das Kind in der Schwangerschaft
 - a) Beeinflussung des Diabetes mellitus durch die Gravidität
 - Einfluß auf den Kohlehydrat-Stoffwechsel
 - Einfluß auf das Gefäßsystem
 - Einfluß bei Diabetes praemellitus
 - b) Beeinflussung der Gravidität durch den Diabetes mellitus
 - Schwangerschaftshäufigkeit
 - Aborthäufigkeit
 - Neigung zu Harnwegsinfektionen
 - Die stark erhöhte perinatale Letalität und ihre Ursachen
 - Stoffwechselentgleisungen
 - Spätgestosen
 - Hydramnion
 - Plazentarinsuffizienz
 - Diabetische Feto- und Embryopathie
 - Frühgeburtenfrequenz

II. Die Therapie im Wandel der Zeit

Die Vorinsulinära

Die Periode bis zum Ende der vierziger Jahre

Die Entwicklung der Behandlung im Hinblick auf
die Stoffwechselführung und die Geburt

Allgemeines zur Stoffwechselführung

Hospitalisierung

Diät, Diuretika

Insulin und Stoffwechselkompensationskriterien

Perorale Antidiabetika

Terminbestimmung einschließlich Plazentar-
insuffizienzdiagnostik

Geburtseinleitung

Vaginale Entbindung oder Sectio caesarea

C) Ergebnisse der Behandlung als Tabellenvergleich

D) Zusammenstellung der zur Zeit optimalen Bedingungen
für die gravide Diabetikerin und Prädiabetikerin

Diskussion

Möglichkeit zur weiteren Senkung der perinatalen
Letalität durch Plazentarinsuffizienzdiagnostik

Literatur

A) I. Einleitung

Das Problem Diabetes mellitus und Gravidität ist nicht nur für die praktisch tätigen Gynäkologen, Internisten und Pädiater von höchstem Interesse, sondern gerade für den Theoretiker ein faszinierender Fragenkomplex. Die Überlagerung eines endokrinen durch einen metabolischen Prozess und umgekehrt zeigt die Charakteristik eines Experimentes. Die sich hierbei ergebenden Abweichungen von der Norm ergaben unmißverständliche Hinweise für die Pathophysiologie beider Prozesse und zugleich Anregungen für viele experimentelle Untersuchungen.

II. Historischer Überblick zum Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus ist schon seit Jahrtausenden bekannt. Mit dem berühmten Papyrus EBERS wird eine Krankheit mit einer enormen, andauernden Diurese überliefert. Im alten Reich der Mitte war etwa 600 v. Chr. starke Zuckerausscheidung in Kombination mit Furunkulose und Tuberkulose bekannt. Der berühmte AVICENNA (980 - 1037) kannte die diabetische Gangrän, Theophrastus von HOHENHEIM bemerkte einen weißen Bodensatz im Urin bestimmter Patienten, den er jedoch als Salz mißdeutete.

Der Engländer WILLIS beschrieb 1675 den honigsüßen Geschmack des Diabetikerurins; er war der Erste, der eine Kohlehydrat-einschränkung und Reduktionsdiät empfahl. DOBSON wies 1775 nach, daß der süße Geschmack des Diabetikerurins vom Zucker herrührt. 1851 beobachtete BOUCHARDAT krankhafte Veränderungen des Pankreas bei Diabetikern.

Der deutsche Kliniker KUSSMAUL beschrieb das Coma diabeticum mit der nach ihm benannten "großen Atmung" im Jahre 1874.

Jedoch erst durch J. von MEHRING und O. MINKOWSKI wurde in den Jahren 1889/1890 in Straßburg bewiesen, daß der Diabetes mellitus als Pankreasdiabetes durch experimentelle Entfernung des Pankreas entsteht.

ZUELZER, DEFREI und MARXER gelang es 1908, ein Kalbspankreasextrakt herzustellen, das imstande war, bei diabetischen Hunden und Katzen die Zuckerausscheidung zu vermindern.

Das erste therapeutisch brauchbare Pankreasextrakt stellten der Chirurg F. G. BANTING und der Biochemiestudent C. H. BEST im Physiologischen Institut von Prof. J.J.R. MACLEOD in Toronto aus Hundepankreas im Jahre 1922 her.

1923 erhielten BANTING und MACLEOD (der sich gegen diese Versuche ausgesprochen hatte) den Nobelpreis.

1927 glückte J.F. ABEL und Mitarb. die Kristallisation des Insulin.

1954 gelang es dem englischen Biochemiker F. SANGER (Nobelpreis 1958) die Struktur des Insulin zu klären.

Eine Bereicherung erfuhr die Therapie Mitte bis Ende der fünfziger Jahre durch die erfolgreiche Anwendung von oralen Antidiabetica. Bereits in den zwanziger Jahren stellte die Firma Schering-Kahlbaum ein von FRANK entwickeltes Biguanid (Decamethyldiguanidin) unter dem Namen Synthalin her, das den Blutzucker senkte, jedoch wegen seiner stark lebertoxischen Wirkung verworfen wurde.

ZAHN und Mitarb. gelang die Totalsynthese des Rinderinsulinmoleküles 1963.

Eine Synthese des Humaninsulin steht bisher aus.

III. Historisches zur Gravidität bei Diabetes mellitus

Graviditätshäufigkeit und Fertilitätsänderung

1824 beschrieb H.G. BENNEWITZ (6) in seiner Dissertationschrift zum ersten Male eine Gravidität bei einer Diabetikerin sowie den Geburtsablauf. Er erkannte hier schon wesentliche Merkmale der Gravidität bei Diabetes mellitus, wie die kindliche Übergröße und das veränderte Stoffwechselverhalten.

BOUCHARDAT (8) schrieb 1883, daß er noch nie eine schwangere Diabetikerin gesehen habe.

Der sehr erfahrene Kliniker NAUNYN (75) hatte lediglich eine einzige gravide Diabetikerin gesehen. OFFERGELD (81) stellte 1908 aus der Weltliteratur 63 beschriebene Fälle zusammen.

Bis 1909 ließen sich in der Literatur nur 65 Schwangerschaften bei Diabetikerinnen von WILLIAMS (129) zusammenstellen.

In einer Durchsicht der Weltliteratur bis 1922 fand HENLEY (38) 103 Fälle von Schwangerschaften bei Diabetikerinnen, die alle mit einer Hungerdiät behandelt worden waren.

Somit galt die Diabetikerin in der Vorinsulinära cum grano salis als infertil. Dies änderte sich auch kaum in den ersten Jahren nach Entdeckung des Insulin. SEITZ und ROSENBERG (112) schätzten die Konzeptionshäufigkeit auf 5 - 7 %. Die Diabetikerin litt vor allem an Amenorrhoe und Hypomenorrhoe. Mädchen mit einem juvenilen Diabetes erreichten fast nie das Fertilitätsalter, der Durchschnitt der Überlebenszeit für das Kind mit Diabetes mellitus betrug in der Vorinsulinära 1 1/2 Jahre. Kam es trotz der genannten Widrigkeiten zu einer Gravidität, so verlor die Diabetikerin ihr Kind durch Abort oder intrauterinen Fruchttod.

1912 schrieb von NOORDEN (77), daß er bei 240 diabetischen Frauen im Alter von 20 - 40 Jahren nur 9 gesehen habe, die schwanger wurden; die Gravidität endete sechsmal mit der Geburt eines lebenden Kindes, bei 3 Frauen mit Abort.

M. ROSENBERG (100) berichtete 1924 von 111 Diabetikerinnen im Fertilitätsalter, von denen in einem Beobachtungszeitraum von 12 Jahren nur 7 gravide wurden.

SKIPPER (115) errechnete für die Jahre 1893 - 1922 eine Fertilität von 2 % für Diabetikerinnen. Sie stieg bis 1931 nur auf etwa 15 %.

1946 wurde von N.J. EASTMAN (23) eine Fertilität von 28,6 % angegeben. Dieser Wert von unter 30 % wurde von anderen Autoren bestätigt (57, 70). Noch 1949, als man praktisch schon alle heutigen Methoden der Therapie anwandte, fanden BARNES und MORGANS (2) immer noch eine eingeschränkte Fertilität der Diabetikerin.

Heute besteht zwischen der gut eingestellten Diabetikerin und der gesunden Frau nach einhelliger Meinung der Autoren kein Unterschied mehr in Bezug auf die Fertilität.

WHITE (122) führt diese Verbesserung vor allem auf die Anwendung von Verzögerungsinsulinen zurück.

Abnahme der mütterlichen Letalität

Neben dieser stark eingeschränkten Fertilität bestand für die Mutter die Gefahr, daß sie im acidotischen Coma oder an der Eklampsie starb.

OFFERGELD (81) gibt aus dem Jahre 1908 30 % Letalität an.

Diese Frauen starben im Coma diabeticum unmittelbar im Zusammenhang mit der Geburt. Für den Zeitraum von 30 Monaten post partum fand er eine Gesamt-Letalität von 50 %. Von anderen Autoren wird sie auch mit 45 - 55 % für die Vorinsulinära angegeben (7).

WILLIAMS (129) berichtet in seinem Lehrbuch 1924 über 66 Patientinnen mit einer Letalität von 27 %.

Durch das Insulin sank die Letalität dann kontinuierlich. 1932 nach BOWEN und HEILBRUN (9) 9 %, 1933 SKIPPER (115) 9,3 % bei 118 Fällen; 1935 = 3,4 %; 1942 = 2 % (7).

Die Mortalität der nicht diabetischen Graviden liegt heute im Weltdurchschnitt bei 0,32 - 0,37 % (67) (Deutsche Universitätskliniken bei 0,4 o/oo). In der gleichen Größenordnung liegt heute die Müttersterblichkeit der Diabetikerin an den Spezialkliniken mit großem Patientengut (0,3 - 0,7 %). (18, 20, 21)

Mütterliche Letalität

	Jahr	Fallzahl	mütterl.Letalität
JOST (56)	1941-62	124	0,0 %
SAUER et al.(106)	1952-64	147	8,7 %
HERRE (40)	1963-65	304	0,6 %
DIETEL (20)	1963-65	120	0,8 %
RUST (102)	1965	120	0,0 %

Änderung der perinatalen Letalität

In der Vorinsulinära fanden wir bei Überleben der Mutter etwa 50 % perinatale Letalität (111). OFFERGELD (81) fand bis 1908 bei 57 Kindern diabetischer Mütter 29 mal einen Intrauterintod, 6 verstarben in den ersten Tagen. Dies ergibt eine Letalität von 62 %. WILLIAMS (129) gibt eine Letalität von 66 % an. In JOSLIN's (54) Serie von 89 Fällen aus der Zeit von 1898 - 1928 überlebten 42 Kinder. Für die Zeit seit Einführung des Insulin bis 1932 errechnen BOWEN und HEILBRUN (9) noch eine kindliche Letalität von 37 %. SKIPPER (115) zählte bis 1933 eine kindliche Letalität von 45,2 %, bei seinen eigenen Fällen (33) kam er auch auf 40 %.

Bei den letzten 13 Fällen, die mit besonderer Sorgfalt behandelt wurden, hatte er dann eine kindliche Letalität von 25 %.

Am Lying-in Hospital in Boston ergab sich aus den Jahren 1916 - 1932 mit insgesamt 35 Kindern auch eine Letalität von 42,8 % (51).

So bewegen sich die Werte zwischen folgenden Prozentsätzen:

1930 bis 1940	57 - 14 %	(40 %)
1950 bis 1960	20 - 8 %	(15 %) (111).

Die Verbesserung der Situation für die diabetische Mutter in Bezug auf die Sterblichkeit zeigt sich leider nicht bei den Kindern. Die perinatale Letalität (Sterblichkeit am Ende der 28. Schwangerschaftswoche post menstruationem bis zum Ende des 7. Lebenstages (nach Definition der WHO)) liegt immer noch auch in den Behandlungszentren zwischen 10 und 20 %. Die perinatale Letalität der Kinder gesunder Mütter liegt im Gegensatz dazu heute bei 2,5 - 3 % (123,104). Auch Manipulationen an den Ergebnissen, etwa durch die Begriffe gereinigte perinatale Letalität und unvermeidbare perinatale Letalität ändern sich die oben genannten Werte kaum. Es ergibt sich auch eine gewisse Unterschiedlichkeit in den Ergebnissen durch die verschiedenen Definitionen der kindlichen Sterblichkeit.

Die fast gleichbleibende perinatale Letalität seit etwa 10 Jahren weist wohl darauf hin, daß in den Behandlungszentren mit den z. Zt. bekannten Behandlungsmöglichkeiten eine therapeutische Grenze erreicht wurde.

- B) Die vorliegende Arbeit soll anhand der Literatur Einblick in die Entwicklung und Änderung der Therapie des Diabetes mellitus in der Gravidität geben und ihre Ergebnisse sowie den heutigen Stand zeigen.

Eingangs soll zur Verdeutlichung der Problematik der Therapie noch auf die Gefahren für die Mutter und das Kind bei der diabetischen Gravidität im einzelnen eingegangen werden.

I. Abhandlung der Gefahren für die diabetische Mutter und das Kind in der Schwangerschaft

a) Beeinflussung des Diabetes mellitus durch die Gravidität

1. Einfluß auf den Kohlehydratstoffwechsel

Die Gravidität hat wohl weniger einen den Diabetes mellitus verstärkenden bzw. verschlechternden Effekt quoad vitam, sondern vielmehr einen manifestationsfördernden Einfluß (20). Nach HAGBARD (30) bleiben etwa 50 % der Frauen mit einer in der Gravidität auftretenden Kohlehydratstoffwechselstörung manifest. Bei jeder siebenten Diabetikerin manifestierte sich die Erkrankung während einer Schwangerschaft (20). BARTELHEIMER und SAUER (4) nahmen an, daß mit zunehmender Zahl von Graviditäten das Risiko eines späteren Diabetes mellitus größer werde. Dies kann man jedoch sicherlich nicht so absolut sagen, da die angeführten Beweise nicht ausreichend erscheinen. Man bezieht sich auf KATSCH (59), der an sechs Paaren eineiiger Zwillinge zeigte, daß diejenigen Frauen, die frühzeitig und mehrfach gravide wurden, früher als ihre Zwillingsschwester diabetisch wurden. MURPHY (74) fand bei 40 Frauen mit mehr als

zehn Geburten in 54 % einen bisher unbekannten Diabetes. Ferner stützt man sich auf ähnliche Resultate von HOET und PYKE; STEINBERG, JACKSON, VINKE und Mitarb. (4).

KATSCH's Zwillingsbeispiel zeigt doch wohl auch die Disposition zum Diabetes, da alle diabetisch wurden. Somit ist die Gravidität sicherlich ein Schrittmacher für den Diabetes, jedoch bei bestehender Disposition. Es ist nicht einzusehen, warum die Gefahr für die Frau, einen Diabetes zu bekommen, mit steigender Geburtenzahl größer sein sollte, wenn sie keine Disposition besitzt. Die Frauen, die durch Graviditäten diabetisch erkranken, würden dies auch ohne die Stoffwechselbelastung tun, wahrscheinlich jedoch erst unter Umständen erheblich später. HAGBARD (31) hält einen solchen Einfluß der Schwangerschaft ebenfalls nicht für erwiesen.

Des weiteren hat die Gravidität die Tendenz den bisher kompensierten Stoffwechsel zu dekompensieren (46).

Das Stoffwechselverhalten im Verlaufe der Schwangerschaft erscheint bei einer manifesten Diabetikerin auf den ersten Blick verwirrend. In den ersten drei Monaten kommt es häufig sogar zu einer Verbesserung der Kohlehydrattoleranz, dann folgt meist eine Verschlechterung im 2. Trimester (36). Hier zeigt sich auch eine starke Ketoseneigung, die sich im 3. Trimester noch verstärkt (106).

Die Neigung zur Azidose und zum diabetischen Koma ist die große Gefahr für das Leben des Feten in diesem Abschnitt der Schwangerschaft. Es wird hier oft eine Verdoppelung oder gar Verdreifachung der ursprünglichen Insulindosis notwendig. Aber auch für die Mütter ist diese Zeit gefährlich, insbesondere bei bisher unbekanntem Diabetes. HAGBARD (31) verlor zwei Frauen, die zu spät im Coma diabeticum in die Klinik kamen. Die Familien wußten nichts von einem Diabetes. Eine Manifestation durch Coma muß jedoch nicht die Prognose des Diabetes verschlechtern.

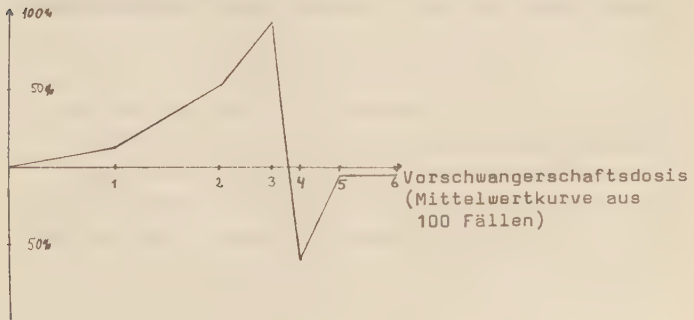
Dies zeigte HAGBARD an seinem Patientengut, indem er gleich viel Frauen mit einem "passageren" und "permanenten" Diabetes hatte, die in ein Coma kamen. Vier Frauen mit einem schweren Coma zeigten postpartum keine diabetischen Symptome mehr.

Die auftretende Verschlechterung der Stoffwechselsituation, evident durch den erhöhten Insulinbedarf, ist in den allermeisten Fällen bis auf die antegravide Situation reversibel (31, 123, 4).

Das Stoffwechselverhalten der graviden Diabetikerin, beurteilt am Insulinbedarf, wird von den einzelnen Autoren unterschiedlich beobachtet. PEDERSEN (87, 93) unterscheidet drei Perioden unterschiedlichen Stoffwechselverhaltens:

1. Verbesserung der Kohlehydrattoleranz für 2 - 3 Monate (Insulinbedarf sinkt um durchschnittlich 34 %)
2. Gipfel des Insulinbedarfes in der 28. Woche (Anstieg der Dosis um etwa 75 %)
3. Unter der Geburt Hungerazidose, die schnell in eine diabetische Azidose umschlagen kann
4. Im Wochenbett erfolgt ein Rückgang des Bedarfes zur Vorschwangerschaftsdosis.

Im Gegensatz dazu sieht HORKY (47) die Änderung des Insulinbedarfes wie folgt:



- 1 und 2 = 1. und 2. Trimester
3 = 1. Tag a. p.
4 = Geburt
5 und 6 = 1. und 21. Tag p.p.

Diese Kurve zeigt jedoch nur Haupttendenzen. In den ersten Wochen findet man eine Erniedrigung des Insulinbedarfes. Die Ursache vermutet man im Gonadotropinanstieg bzw. in der Emesis gravidarum. HERRE und BESTVATER (39) sahen ebenfalls oft eine erhebliche Besserung der Kohlehydrattoleranz in den ersten drei Monaten. Dabei kommen hypoglykämische Schockzustände vor; Ursache scheint ihnen nicht die Emesis und Inappetenz zu sein, sondern eventuell die zu Beginn der Gravidität bestehende relative Nebenniereninsuffizienz oder die schon oben erwähnte endokrine Tätigkeit der Placenta (Gonadotropine?!). In diesen Hypoglykämien vermutet man die Ursache für die Mißbildungen der Kinder. Die mögliche teratogene Wirkung der Hypoglykämien ist bis heute noch nicht endgültig geklärt.

Nach KADE und DIETEL (57) ist das Stoffwechselverhalten nach den ersten drei Schwangerschaftsmonaten unterschiedlich. Im allgemeinen jedoch nimmt der Insulinbedarf vom IV. bis VI. Monat zu, danach oft erheblich. PEDERSEN (92) sah gelegentlich eine Besserung der Stoffwechsellaage von der zehnten Woche an für 2 bis 3 Monate. Bei seinen Patientinnen war sogar im letzten Trimenon eine Ver-ringerung der Insulindosis bei 17 % möglich. Vielleicht liegt die Ursache hierfür in der besseren Führung (Diät, geregelte Muskelarbeit etc.) im Gegensatz zur vorherigen Situation.

HERRE und BESTVATER (39) beobachteten eine erforderliche Erhöhung der Insulindosis auf das zwei- bis vierfache der Vorschwangerschaftsdosis. Sie sind der Auffassung, daß die hyperglykämische Tendenz im letzten Drittel der Gravidität durch den bestehenden Hyperkortizismus bedingt ist, welcher nicht auf einer Überproduktion von

Glukokortikoiden, sondern auf einer Störung in ihrem Aufbau beruht. HORKY (46) betont, daß ein plötzliches Entgleisen des Stoffwechsels eine Gefahr für den Feten bedeutet, dessen intrauterines Absterben dann befürchtet werden muß. Dies gilt sowohl für eine Verschlechterung als auch für eine Verbesserung der Kohlehydrattoleranz. Geringerer Insulinbedarf läßt eine verminderte Produktion von Insulinantagonisten der Placenta und somit eine Plazentarinsuffizienz vermuten; dies manifestiert sich auch in einer Erniedrigung des Östrogenspiegels, was wiederum von einigen Autoren als Zeichen einer intrauterinen Asphyxie gewertet wird mit der folgenden Frage der Schwangerschaftsbeendigung. Nach HORKY (46) gibt es vier Perioden der erhöhten Gefahr der Dekompensation des Diabetes:

1. in den ersten Wochen der Gravidität
2. im Moment der Plazentationsbeendigung, wenn die hormonelle Plazentafunktion beginnt
3. in den letzten Graviditätswochen
4. nach der Geburt.

Der Insulinbedarf post partum sinkt bis auf etwa die Hälfte der Vorschwangerschaftsdosis, um dann im Laufe einer Woche auf den ursprünglichen Bedarf zurückzugehen. Während HERRE und BESTVATER (39) beobachteten, daß sich der endgültige Bedarf erst im Verlauf von drei Wochen zeigt, stellen BARTELHEIMER und SAUER (4) ihre Patienten am 3. - 8. Wochenbettstag endgültig ein.

2. Einfluß auf das Gefäßsystem

Etwa zehn Jahre nach Diabetesbeginn ist mit einer klinischen Manifestation von Gefäßschäden zu rechnen (123). Die Entwicklung zeigt eine eindeutige Abhängigkeit nicht nur von der Diabetesdauer, sondern auch von der Stoffwechselführung. Zu den im Zusammenhang mit der Schwangerschaft interessierenden Spätkomplikationen des Diabetes gehört die Retinopathia diabetica (kapilläre Aneurismen, Blutungen, Degenerationsherde und Erblindung) und die diabetische Nephropathie (Arterio- bzw. Arteriolo-sklerose, Glomerulosklerose KIMMELSTIEL-WILSON). Bei 702 graviden Diabetikerinnen der JOSLIN'schen Klinik zeigten 68 = 9,6 % eine Retinopathie und 12 eine diabetische Nephropathie. WHITE (124) sah bei dieser großen Patientenzahl nie eine Verschlechterung oder Neuentstehung einer Retinopathie.

Auch nach Beobachtungen von HAGBARD (30), OAKLEY (78) und WORM (130) scheint sie nicht durch eine Gravidität negativ beeinflusst zu werden oder neu zu entstehen. Die relativ geringe Häufigkeit der Retinopathie in der amerikanischen Klinik kann von einigen deutschen Autoren nicht bestätigt werden.

MOHNIKE (73) gab 33 % an, während HERRE und BESTVATER (39) auf 40,3 % kommen. Davon sind 4,2 % erstmalig in der Gravidität nachgewiesen worden. 35 % der Retinopathien zeigten im Wochenbett Verschlechterungen. Von anderen Autoren werden auch Besserungen beschrieben. Diese gehören anscheinend zu den Augenhintergrundveränderungen bei Schwangerschaftstoxikose, wo den diabetes-spezifischen Befunden stark ähnelnde Veränderungen gesehen werden, die natürlich rückbildungsfähig sind. Selten kommt es zu einer starken Progredienz des diabetischen Leidens, sodaß aus diesem Grunde eine Unterbrechung der Schwangerschaft nötig wird.

Eine ähnliche Situation liegt bei der diabetischen Nephropathie vor, die auch einer das Leben des Kindes bedrohenden Toxikose Vorschub leisten kann. Bei der Glomerulosklerose mit Proteinurie, Blutdruckanstieg und erhöhter Stickstoffretentionslage kommt es häufig zu einer irreversiblen Verschlechterung der Nierenfunktion durch die Gravidität. Diese Entwicklung erfordert oft ebenfalls eine Interruptio (106).

Schwierig ist hierbei die Trennung zwischen diabetischer Nephropathie und Schwangerschaftstoxikose, da sich die Symptome gleichen (Albuminurie, Ödeme, Hypertension, Zylindrurie, Retention harnpflichtiger Substanzen). Die Differenzierung ist nur durch Verlaufskontrolle möglich (39).

3. Einfluß bei Diabetes praemellitus

Der Praediabetes ist vom latenten Diabetes dadurch abgegrenzt, daß man hier keine biochemisch faßbaren Abweichungen des Kohlehydratstoffwechsels findet. Nach PFEIFFER (98) ist in diesem Stadium das Plasmainsulin erhöht. Interessanterweise findet sich hier auch ein erhöhter Glykoproteidgehalt im Serum (21.). Auf diese Erhöhung der eiweißgebundenen Kohlehydrate haben schon in den fünfziger Jahren mehrere Autoren hingewiesen und diese Tatsache mit der Angiopathie in Verbindung gebracht (73 u. a.).

Eine Angiopathie der kleinen Blutgefäße findet sich nämlich bereits in dieser Phase (21).

Zur Verdeutlichung der Begriffe seien noch einmal die Diabetesstadien aufgeführt.

- I. Manifester Diabetes mellitus = ständige Hyperglykämie mit oder ohne Zuckerausscheidung im Urin
- II. Latenter oder chemischer Diabetes mellitus = positiver Ausfall von Glukosebelastungstests bei sonstiger Normoglykämie
- III. Latenter chemischer Diabetes mellitus = positiver Ausfall von Glukosebelastungstest bei zusätzlicher Belastung der hormonalen Kohlehydratregulation, z.B. Gravidität oder Kortisongaben (Kortison-Glukose-Toleranztest).

Differenzierung zwischen II und III ist somit bei der Graviden nicht möglich.

- IV. Diabetes praemellitus = Zeitraum zwischen der Geburt und dem ersten Nachweis einer verminderten Glukosetoleranz.

Die Diagnose Praediabetes kann somit nur retrospektiv sicher gestellt werden, anamnestisch mit einiger Sicherheit, wenn eine Schwangere mehrere Übergroße Kinder oder Totgeburten angibt.

Es handelt sich bei diesem Zeitraum nicht etwa um eine praemorbid Phase ohne Krankheitswert, sondern nach CONN um eine Periode des aktiven Kampfes des Organismus gegen den ihm innewohnenden ererbten diabetogenen Faktor (21).

Am häufigsten und am frühesten sieht der Geburtshelfer die Auswirkungen des praediabetischen Krankheitsgeschehens und zwar in einer Zunahme von Schwangerschaftskomplikationen (39). Diese Komplikationen werden also nicht nur bei manifest erkrankten Müttern, sondern in fast gleich starkem Maße bei Praediabetikerinnen gesehen. Wir finden eine Erhöhung der Zahl der Toxikosen, der

Aborte und der Fälle von Hydramnion. Die perinatale Letalität der Kinder dieser Mütter ist erheblich erhöht. Bei unerkanntem und unbehandeltem latenten Diabetes beträgt sie schon zwischen 20 und 30 % (57).

Diese Komplikationen zeigen sich besonders häufig in den letzten 5 Jahren vor der Manifestation, beginnen jedoch schon etwa 20 - 30 Jahre vor Auftreten einer Glykosurie (21). Dies gilt besonders für die Geburt von Riesenkindern. JOSLIN (55) berichtete schon sehr früh von 28 Frauen, die alle Kinder mit über 11 Pfund Gewicht geboren hatten. Alle Patientinnen bekamen später, im Mittel mit 47 Jahren, einen Diabetes. Bei vier von ihnen betrug das Intervall zwischen dem ersten übergroßen Kind und der Manifestation 25 - 32 Jahre. Nach JACKSON (52, 53) sind 31 % aller Kinder von praediabetischen Müttern schwerer als 4500 g, und von den manifest erkrankten Diabetikerinnen haben 62 % in der praediabetischen Phase mindestens ein Riesenkind von über 4500 g geboren. Unter der Gesamtbevölkerung werden derartige Kinder dagegen je nach Klassifizierung nur mit einer Häufung von 0,07 - 2 % beobachtet (21).

Bei früherer Geburt übergroßer Kinder und familiärer Diabetesbelastung sollte somit in der jetzigen Schwangerschaft eine intensive Diagnostik durchgeführt werden, mit eventuell monatlichen Glukosetoleranztesten, häufigen Tagesprofilen und Harnzuckerkontrollen. Schon bei geringer Erniedrigung der Glukosetoleranz ist eine Diät zu empfehlen. Das angesprochene Problem des Diabetes praemellitus gibt uns wie schon einleitend erwähnt, angesichts der Tatsache, daß die fetalen Veränderungen bei praediabetischen Müttern denen der diabetischen Mütter gleichen, den pathophysiologischen Hinweis, daß

vor der Dekompensation des Kohlehydrathaushaltes noch andere unbekannte Stoffwechselstörungen mit ebenso unbekannten Kompensationsmechanismen vorhanden sein müssen. So erscheint die Gravidität quasi als Frühdiagnostikum eines Diabetes mellitus.

b) Beeinflussung der Gravidität durch den Diabetes mellitus

Voran ein Wort zur Häufigkeit der Schwangerschaft bei Diabetes mellitus. Seit Einführung des Insulin ist die Fertilität der Diabetikerin von etwa 5 % langsam zur Norm angestiegen. In einer größeren Statistik stellte HÖRMANN (42) das Patientengut in Kiel aus den Jahren 1934 - 1949 zusammen, wobei er eine Diabetikerin auf 1261 Schwangere zählte. In Spezialkliniken liegt diese Frequenz selbstverständlich höher. SIEGLER (113) fand ein Verhältnis von 1 : 490, McLANDON (68) 1 : 310, in Hamburg-Eppendorf zählte man von 1950 - 1962 eine Diabetikerin auf 442 Schwangere (4). Im Mittel findet man also unter 400 - 500 Graviden eine Diabetikerin (132). In den Behandlungszentren liegt das Verhältnis bei 200 : 1 (36). In diesem Zusammenhang ist die Diabetes-häufigkeit von Interesse. Bei Frauen zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr liegt sie bei 0,21 o/oo; zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr bei 1,13 o/oo (96, 99).

Die hier aufgeführten mütterlichen und kindlichen Komplikationen treten, wenn auch in geringerem Maße, ebenso beim latenten Diabetes auf, sie unterscheiden sich also nur graduell und nicht prinzipiell von denen der manifesten Erkrankung (49).

In der Überwiegenden Zahl der Fälle verläuft die Gravidität geburtshilflich gesehen bis auf die gehäuft auftretenden Harnwegsinfekte normal. Hier hat in der Behandlung der Internist das Vorrecht mit der Stoffwechselführung und der Infektprophylaxe (50). Die mütterliche Letalität sank von 55 % in der Vorinsulinära bis auf 0,3 % (123).

Trotz der heutigen guten Prognose für die Mutter ist sie in erheblich höherem Maße gefährdet als eine gesunde Schwangere. Die Gefahren für die Mutter multiplizieren sich durch die ungleich größeren Gefahren, die ihrer Frucht drohen. Die Risiken für Mutter und Kind sind kaum strikt zu trennen, da hier naturgemäß viele Wechselbeziehungen bestehen. Des weiteren ist die psychische Gesundheit der Mutter, die ein totes Kind zur Welt bringt, oder deren Kind kurz nach der Geburt stirbt, stärkstens beeinträchtigt, auch wenn für ihr Leben in der Gravidität und unter der Geburt keine unmittelbare Gefahr bestand.

Es zeigen sich folgende Probleme:

1. Die Aborthäufigkeit
2. Die Neigung zu Harnwegsinfekten im Rahmen der allgemeinen Infektlabilität mit der Gefahr der Pfropfgestose bei bestehender diabetischer Nephropathie
3. Die stark erhöhte perinatale Letalität mit ihren Ursachen:
 - Stoffwechselentgleisungen, diabetische Acidose,
Hypoglykämie
 - Spätgestosen
 - Hydramnion
 - Plazentarinsuffizienz
 - Diabetische Fetopathie und Embryopathie
 - Frühgeburtenfrequenz

Die Abortfrequenz

Bei den vielfachen Ursachen, die zu einem Abort führen können, ist die Frage nach der erhöhten Abortfrequenz nicht so einfach zu beantworten. Sicherlich findet man gehäuft Aborte bei Diabetikerinnen, die schlecht eingestellt sind, oder die schon Gefäßveränderungen aufweisen. DIETEL und BIELFELDT (20) fanden bei ihren Untersuchungen keine signifikante Erhöhung der Aborte. Die Häufigkeit, die möglicherweise durch Hypoglykämien bedingt ist, liegt nach WORM (130) im Durchschnitt bei 10,7 % (46). Diese Zahl bezieht sich jedoch nur auf gut behandelte Patientinnen. Im Schrifttum finden sich Zahlen von 3 - 15,7 % (103, 130). Da nach ROTH (101) in zivilisierten Verhältnissen mit einer spontanen Abortfrequenz von 10 - 15 % gerechnet werden muß, ergibt sich, daß die Diabetikerin heute ebenso wie in Bezug auf die Fertilität der gesunden Frau gleichgestellt ist. Die folgende Tabelle verdeutlicht die Abnahme der Abortfrequenz der diabetischen Schwangeren im Laufe der letzten Jahrzehnte.

Autor	Jahr	Fallzahl	Aborte %
OAKLY (80)	1941	41	32,6
JOST (56)	1941-58	68	18,0
JOST (56)	1941-62	124	15,0
CONSTAM et al. (12)	1941-58	59	19,0
JOST (56)	1959-62	56	12,0
OAKLEY (80)	1958-63	235	13,1
CONSTAM et al. (12)	1963	133	15,0
HARTL (36)	1963	133	8,3

Neigung zu Harnwegsinfektionen im Rahmen der allgemeinen Infektlabilität beim Diabetes mit der Gefahr der Pfropfgestose bei bestehender diabetischer Nephropathie.

Bakteriurien sind bei schwangeren Frauen fünfmal häufiger als bei Nichtgraviden, während bei einer Diabetikerin die Infektion des Harntrakts zweimal häufiger auftritt als bei einer stoffwechselgesunden Schwangeren (58). Der zuckerhaltige Harn ist ein guter Nährboden. Die Harnwegsinfektion ist somit eine der häufigsten Komplikationen, da wir hier gleich zwei begünstigende Faktoren (Gravidität und Diabetes) haben. Hinzu kommt, daß das Grundleiden schon eine Nephropathie verursacht haben kann, sodaß eine noch stärkere Gefährdung eintritt. HERRE und BESTVATER (39) sahen deutlich progrediente Verläufe der diabetischen Nephropathie bei hinzutretendem und nicht kuriertem Harnwegsinfekt. Die Kombination Pyelonephritis und Nephropathia diabetica kann innerhalb kurzer Zeit zum Nierenversagen führen. HÜTER wies darauf hin, daß die besondere Gefahr im symptomarmen Verlauf der Infektion liege (50, 108). In diesen Rahmen gehört auch die Pfropfgestose bei bestehender Nephropathie, sowie die später noch zu besprechende Spätgestose.

Die stark erhöhte perinatale Letalität mit ihren Ursachen.

Das große Problem bei dem Zusammentreffen von Diabetes mellitus und Gravidität ist die Gefährdung des Kindes. Während sich die Sterblichkeit der diabetischen Schwangeren in der Insulinära entscheidend gebessert hat, haben sich die Verhältnisse bei der kindlichen perinatalen Sterblichkeit nicht in gleichem Maße geändert.

Sie liegt im Durchschnitt immer noch 3 - 4 mal höher als bei Kindern nichtdiabetischer Mütter. Eine Ursache ist die Stoffwechselentgleisung, insbesondere die ausgeprägte Neigung zur Ketazidose in der zweiten Hälfte der Gravidität durch den starken Anstieg des Insulinbedarfs (nach HORKY (47) ein Mehrbedarf von 54,7 - 84,4 %). Diese diabetische Azidose führt häufig zum intrauterinen Fruchttod (37, 109).

Eine weitere Ursache ist der Komplex Spätgestose. In einer Zusammenstellung von DANOWSKI (16) liegt die Häufigkeit zwischen 10 und 50 %, nach HAGBARD'S (30) Materialsichtung sogar zwischen 10 und 70 %. Diese weit auseinanderliegenden Zahlen kommen zustande durch:

1. Uneinheitliche Definition der Toxikose, z.B.

Definition nach HÜTER

Leichte Praeeklampsie: RR ab 140/90 mm Hg, mehr als 500 g Gewichtszunahme pro Woche; Ödeme, die noch am Morgen bestehen; Proteinurie von 1-2 o/oo Esbach.

Schwere Praeeklampsie: RR ab 160/100 mm Hg, mehr als 1000 g Gewichtszunahme pro Woche, schwere Ödeme, Proteinurie von mehr als 2 o/oo Esbach.

Während SAUER (106) lediglich Proteinurie, Ödeme und RR ab 150/90 mm Hg definiert, zeigt die Einteilung von PEDERSEN (91) wieder große Genauigkeit:

Leichte Toxaemie: RR ab 140/90 mm Hg drei Tage vor der Geburt, Proteinurie ab 0,5 o/oo einen Tag vor der Geburt, Ödeme oder Gewichtszunahme von 15 kg oder mehr.

Schwere Toxaemie: RR ab 150/90 mm Hg fünf Tage vor der Geburt, Proteinurie ab 1 o/oo einen Tag vor der Geburt.

2. Die Abgrenzung gegen die diabetische Nephropathie ist schwierig.

Beide Erkrankungen gehen mit Hypertension, Proteinurie, Ödemen und Niereninsuffizienz einher. Nach DIETEL (20) und HÜTER lassen sich folgende Kriterien zur Unterscheidung von Nephropathie und Spätgestose aufstellen:

- a) Eine Retinopathia diabetica spricht bei Albuminurie oder Ödemen, Mikrohämaturie oder Leukurie und eventuell Hypertension für eine diabetische Nephropathie.
- b) Vorzeitiges Auftreten der Symptome (Albuminurie, Ödeme und eventuell Hypertension) vor dem VIII - IX. Monat spricht für eine diabetische Nephropathie.
- c) Starke, schlecht beeinflussbare Albuminurie spricht für eine diabetische Nephropathie.

3. Die Unterschiedlichkeit des Einleitungstermins.

Bei Einleitung in der 35. - 36. Woche kommen viele Patientinnen gar nicht erst in die Zeit der größten Toxikosegefährdung.

Eines der wichtigsten Prodrome ist die übernormale Gewichtszunahme. Ist sie von der 27. Woche an größer als 500 g pro Woche, so sollte therapeutisch eingegriffen werden (103). Somit liegt die beste Therapie in der Prophylaxe. Noch einige Angaben zur Häufigkeit:

SIEGELER (114)	= 20 %
SAUER (106)	= 21 %
HÜTER (50)	= 23 %
DIETEL und BIELFELDT (20)	= 20 %

Im Durchschnitt liegt sie wohl bei 25 % (49, 50). Bei der gesunden Schwangeren liegt sie bei 10 % (50, 104). Eine Korrelation zur Schwere des Diabetes ergibt sich nach DIETEL und BIELFELDT nicht (20). Die Ursache der Toxikose liegt immer noch im Dunkeln. HÜTER (50) meint, daß der im Mittelpunkt des Geschehens stehende Arteriolo-spasmus über eine Verstärkung der bereits durch die Grundkrankheit vorhandenen plazentaren Gefäßschädigung eine Plazentarinsuffizienz bewirkt, die dann den Fruchttod zur Folge haben kann. Einige Autoren sehen die Ursache der Toxikose in einer Störung des Hormonstoffwechsels. WHITE (123) sah in der intensiven Therapie mit Sexualhormonen eine wesentliche Maßnahme zur Vermeidung der Toxikose.

Als weitere Ursache wird das Hydramnion angeschuldigt. Ob es eigenen ursächlichen Wert für die perinatale Letalität besitzt oder nur als vermeidbare Folge einer schlechten Stoffwechseleinstellung anzusehen ist, erscheint unklar. Während es für die Mutter meist belanglos ist, scheint es für das Kind eine ernste Komplikation zu sein mit deutlicher Minderung der Überlebenschancen (50). Früher sah man hier auch einen Zusammenhang mit der erhöhten Mißbildungsrate. Die Genese des Hydramnion ist ungeklärt, man nimmt an, daß die Hyperglykämie das Amnionepithel zu einer gesteigerten Sekretion anregt (72). Tatsächlich ließ sich auch eine eindeutige Korrelation zwischen Hydramnion und mütterlichem Blutzuckerniveau feststellen. WORM (130) fand bei Patientinnen mit Blutzuckerwerten über 140 mg% in 70 % und bei Konzentrationen unter 140 mg% nur in 23 % ein Hydramnion. Besonders ausgeprägt war diese Beziehung bei dekompensierter Stoffwechsellage. In letzter Zeit spricht man von einer geradezu diabetesspezifischen Komplikation (39).

Diese Erkenntnis führte auch mit zu einer strengeren Stoffwechselführung in der zweiten Schwangerschaftshälfte. Während das Hydramnion bei der nicht diabetischen Schwangeren in 0,5 - 1 % (49) auftritt, haben wir bei der Diabetikerin aus der Literatur folgende Angaben: WHITE = 100 % (126), PEDERSEN = 67 % (92), WORM = 54 % (130), MESTWERT = 29 % (71), BARNES und MORGANS = 29 % (2), HERRE und BESTVATER = 29 % (39), HÜTER = 21 % (50), KYLE = 19 % (67).

Die wahrscheinlich wichtigste Ursache für die perinatale Letalität und besonders des intrauterinen Fruchttodes bei diabetischen Müttern ist die Plazentarinsuffizienz.

Darunter versteht man nach KUBLI (66): Zustand, in dem infolge pathologischer Funktion der Plazenta die Versorgung des Kindes mit den für die Homöostase und Ernährung sowie für den Aufbau notwendigen Stoffe nicht in ausreichendem Maße, bis zum Zeitpunkt der Geburt aufrecht erhalten werden kann. Nach GRUENWALD (29) unterscheiden wir drei Formen der Plazentarinsuffizienz, die akute Form, z. B. bei der vorzeitigen Lösung der richtig sitzenden Plazenta, die subakute und die chronische Form. Die letztgenannten Formen treten am häufigsten auf bei der Toxikose, der Übertragung, beim Diabetes und bei Erstgebärenden in höherem Alter. Die Plazentarinsuffizienz bei Diabetes mellitus ist im Rahmen der allgemeinen Gefäßschäden zu sehen. HORKY (45) beschreibt anhand von 210 beobachteten diabetischen Plazenten zwei Typen. 1. Die Plazenta mit einer maturitas praecox, d. h. sie entspricht mit einer starken Vaskularisierung einem späten Entwicklungsstadium. 2. Die Plazenta mit einer maturitas retardata, sie entspricht einem sehr frühen

Entwicklungsstadium mit wenig Gefäßen und großem Zottendurchschnitt. Somit unterscheidet sich die diabetische Plazenta nicht morphologisch, sondern in erster Linie zeitlich von anderen Plazenten. Ein nachträgliches Kriterium ergibt sich aus dem Verhältnis Plazentargewicht - fetales Gewicht. Nach HORKY und JUTZI (44) zeigte sich bei 240 Plazenten folgendes: Die diabetische Plazenta ist absolut gesehen schwerer als die normale. Zieht man jedoch das oben genannte Verhältnis in Betracht, so ist das Übergewicht der diabetischen Plazenta bei einem Geburtsgewicht von 3501 - 4500 g nicht mehr so groß und bei einem kindlichen Geburtsgewicht von 4501 - 5000 ist gegenüber der Norm die diabetische Plazenta relativ leichter. Bei intrauterin abgestorbenen Feten fanden die gleichen Autoren ein signifikant erniedrigtes Plazentagewicht.

Die diabetische Feto- und Embryopathie.

Störungen des Stoffwechsels, die sich in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten am Kind manifestieren, führen zur Embryopathia diabetica. Diejenigen der zweiten Schwangerschaftshälfte zur Fetopathia diabetica. Zur Embryopathie gehören die Mißbildungen. Die Ursache ist unbekannt, diskutiert werden sowohl Hyper- als auch Hypoglykämien (128). HÜTER (49) macht die schlechte Einstellung des Diabetes während der Organogenese für die hohe Mißbildungsfrequenz verantwortlich, obwohl die durch diese Entgleisungen hervorgerufene Glukose- und Sauerstoffmangelzustände wahrscheinlich das teratogene Agens sind. OAKLEY (78) verneint jedoch den Zusammenhang zwischen Hypoglykämien und teratogenen Schäden. WHITE (126) lehnt ebenfalls einen Einfluß der Hypoglykämie auf die Organogenese ab.

SEEL (110), HERRE (41), CONSTAM, RUST und WILLI (12) halten einen Zusammenhang für wahrscheinlich. Deshalb fordern sie im ersten Trimester auf eine normoglykämische Einstellung zu verzichten.

Auffällig ist die Häufigkeit der multiplen und tödlichen Mißbildungen. Die tödlichen sind sechsmal häufiger als im Normalfall (128). Im einzelnen kommen folgende Mißbildungen vor: Schäfeldefekte, Anencephalie, Hydrocephalie, Herzfehler, multiple Skelettdefekte und Nierenmißbildungen (21). Die Mißbildungsrate bei nicht diabetischen Müttern liegt bei 2 % (88). Bei Kindern diabetischer Mütter liegt sie zwischen 3 und 12 %.

Autor	Fälle	Mißbildungen %
WORM, JUTZI (131)	622 (1965)	6,1
PEDERSEN, BRANDSTRUP (85)	486 (1956)	3,0
OAKLEY (78)	458 (1953)	6,3
WHITE (126)	349 (1949)	12,0
HAGBARD (31)	319 (1961)	1,0
KADE, DIETEL (57)	110 (1952)	3,6
WORM (130)	100 (1957)	7,0

Der Mittelwert liegt um 7 %. Die Häufigkeit der tödlichen Mißbildungen wird von GELLIS und HSIA (26) mit 2,9 % beziffert, bei der Gesamtbevölkerung liegt sie bei 0,8 %.

Die wesentlichen Besonderheiten der Fetopathia sind 1. die Makrosomie und 2. die Unreife und Lebensachwäche der Neugeborenen, aus denen die Anpassungsstörungen (H. WILLI, (128)) resultieren. MESTWERDT (72) prägte dafür den Ausdruck Fetus dysmaturus; diese Unreife des Kindes wird zusätzlich noch durch die notwendige vorzeitige Entbindung gefördert. Ausdruck dieser Dysmaturität sind folgende Phänomene:

Die häufig ausgeprägte Stoffwechsellabilität mit der durch Calciumionenmangel bedingten Überregbarkeit der peripheren Nerven. Hierbei kann es sogar zu Krampfanfällen kommen. Ödeme wurden ebenfalls beobachtet (128). Charakteristisch sind die vieldiskutierten Hypoglykämien. Weitere Kennzeichen sind respiratorische Krisen, die zyanotischen Attacken sowie die hyalinen Membranen (128). Sie werden als Folge der unreifen Lunge angesehen. Sie kann sich wahrscheinlich den plötzlichen Druckänderungen nicht anpassen, es kommt bei einer ungenügenden Lungendurchblutung und einem Sauerstoffmangel zur Ausschwitzung von Mucopolysacchariden. Anscheinend sind deshalb die per sectionem geborenen Kinder stärker gefährdet, da der Druckunterschied zu plötzlich auftritt (11, 47, 62).

Bei etwa 33 % der Kinder findet man eine Hyperbilirubinämie. BSLER (82) konnte zeigen, daß die Hyperbilirubinämiekurven von diabetischen Müttern denen der Kinder gesunder Mütter entsprachen, die 7 Wochen vor dem Termin geboren worden waren. Das Bilirubin steigt jedoch nicht wie bei Blutgruppen- und Rh-Inkompatibilität rasch an, sondern erreicht erst am 5. bis 8. Tag das Maximum. Hier ist dann kein Blutaustausch mehr notwendig, da zu diesem Zeitpunkt die Blutliquor-Schranke schon wirksam ist und es somit zum Kernikterus nicht kommt (12).

Auch bei der Knochenkernentwicklung zeigt sich ein Rückstand (128). Die sicherste Aussage über die Skelett-reife erlaubt nach von HARNACK (34) eine Röntgendarstellung des Unterschenkels, wo die Knochenkernentwicklung der distalen Femurepiphyse und proximalen Tibiaepiphyse, des Calcaneus und des Talus sichtbar wird. Weitere Besonderheiten sind die Kardio- und Hepatomegalie und die gesteigerte extramedulläre Markbildung. CREUTZFELD und PERINGS (15) fanden auch eine Hypertrophie der Nebennieren sowie eine Vermehrung der acidophilen Zellen im Hypophysenvorderlappen.

Die Makrosomie ist vor einer optimalen Therapie so ausgeprägt gewesen, daß sie als erstes Charakteristikum beschrieben wurde. BENNEWITZ schrieb 1824 in seiner Dissertationsschrift, daß das Neugeborene aussähe, als wäre Herkules der Vater gewesen. Das Übermäßige Wachstum setzt etwa in der 28. Woche nach OAKLEY (79) bei etwa 50 % der Feten ein. Kleine Kinder hingegen sieht man gehäuft bei diabetischer Nephropathie (103). Die Makrosomie ist umso geringer, je besser die Stoffwechselführung war. Dennoch beträgt die Gewichts Differenz 200 - 500 g gegenüber einem Kollektiv von Kindern gesunder Mütter (50). Dies macht geburtshilflich keine Schwierigkeiten. Trotz der Makrosomie sind die Kinder unausgereift und lebensschwach (s. o.).

Für die Makrosomie werden als Erklärungsmöglichkeiten die Hyperglykämie der Mutter, hormonale Störungen und genetische Faktoren angegeben. Die letztgenannte Möglichkeit wird diskutiert, seitdem JACKSON (52) überraschenderweise Übergewichtige Neugeborene bei diabetischen Vätern oder solchen, die später einen Diabetes entwickelten, fand.

Ein in der Gravidität wahrscheinlicher und nun auch nachgewiesener Hyperkortizismus und das cushingoides Aussehen der Neugeborenen haben immer wieder zu der Mutmaßung Anlaß gegeben, daß die Makrosomie durch einen Cortisol-Überschuß bedingt sei. Hierfür gibt es jedoch keine Beweise, im Gegenteil findet man, daß bei den seltenen Graviditäten beim Morbus Cushing keine Übergroßen Kinder geboren werden. Es besteht auch keine gesteigerte kindliche Letalität (53).

Auch für einen wesentlichen Einfluß des STH findet man keine Beweise. JACKSON fand bei 61 Frauen mit leichter Akromegalia bzw. präakromegalen Frauen keine Häufung von Übergroßen Kindern und keine gesteigerte perinatale Letalität. Somit verbleibt als wahrscheinlichste Theorie die Hyperglykämie-Mast. Durch die mütterliche Hyperglykämie bekommt der Fötus vermehrt Glukose angeboten. Darauf folgt die Reaktion mit Stimulierung der β -Zellen und somit eine vermehrte Insulinausschüttung, die dann wiederum ihrerseits eine Insulinkohlenhydratmast mit folgender Makrosomie bewirkt.

Es findet sich aber auch bei totgeborenen Kindern prädiabetischer Mütter eine ebenso charakteristische Inselhypertrophie mit β -Zellvermehrung (5).

Diesen Einwand gegen die Hyperglykämie-Theorie begegnet PEDERSEN mit der Ansicht, daß auch eine geringfügige mütterliche Hyperglykämie als Stimulans für das β -Zellsystem wirken könne.

Die Erklärung für diesen Widerspruch der Hyperglykämie-theorie durch die Inselhypertrophie bei prädiabetischen Müttern liegt vielleicht in noch unbekannten Kohlen-

hydratstoffwechselstörungen bei der Mutter, die der Diabetesmanifestation vorausgehen, die aber auch zu einer Inselhyperplasie führen können.

Eine andere Erklärungsmöglichkeit für den fetalen Hyperinsulinismus wird von VALLANCE-OWEN und LILLEY (120) aufgezeigt. Sie fanden auch beim Praed diabetes im Plasma vermehrt insulinantagonistische Substanzen, die möglicherweise nach Plazentapassage das fetale Insulin neutralisieren und somit zu einer kompensatorischen β -Zellhyperplasie führen könnten.

II. Die Therapie im Wandel der Jahrzehnte

Ohne eine besondere Behandlung hat die Diabetikerin von der Konzeption an bis zum Ende der Schwangerschaft etwa 50 % Aussicht, ein die Neugeborenenperiode und auch weiterhin Überlebendes Kind zu gebären (123). Rechnet man erst von der Lebensfähigkeit der Frucht an, so steigt die Erfolgchance auf 65 - 75 %. Die perinatale Letalität entspricht somit 25 - 35 %. Die Therapie des Diabetes bei Gravidität erfordert ein Abweichen von der bis zum Eintritt der Schwangerschaft geführten Behandlung. Die allgemeinen Richtlinien der Therapie bleiben jedoch unberührt.

Bei einer Literaturdurchsicht im Hinblick auf die Therapie und deren Wandel zeigen sich drei unterschiedliche Zeiträume.

Die Periode bis zum Ende der vierziger Jahre ist gekennzeichnet vom Suchen nach einer optimalen Behandlung des Diabetes mellitus bei Schwangerschaft.

Von etwa 1950 - 1960 kam es in den jetzt schon gebildeten Behandlungszentren zur Formulierung von Behandlungsrichtlinien.

Die weitere Standardisierung jedoch auch Individualisierung der Behandlung mit der Objektivierung des Behandlungserfolges sowie das Erkennen der Grenzen der bisherigen Therapie fällt in die letzten zehn Jahre. Die Diskussion der Therapie konzentrierte sich im wesentlichen auf folgende Punkte:

1. Die Stoffwechselführung

(allgemeine Gesichtspunkte, Hospitalisierung, Diät und diuretische Therapie, Insulin und perorale Antidiabetica).

2. Die Geburt

(Terminbestimmung einschließlich Plazentarinsuffizienz-Diagnostik, Einleitung, Stoffwechselführung unter der Geburt, vaginale Entbindung oder Sectio caesarea.

Die Vorinsulinära

Bis 1922 bestand die Therapie in erster Linie im Abraten von der Schwangerschaft sowie der Interruptio graviditatis. Die wenigen erfolgreichen Schwangerschaften (siehe Einleitung) kamen durch Hungerkuren bei leichten Diabetesfällen zustande.

1908 versuchte OFFERGELD (81) in Frankfurt durch Analyse der bis dahin bekannten Fälle therapeutische Richtlinien zu erarbeiten. Er merkte jedoch, daß hier eine ganz individuelle Behandlung am Platze sein müsse und wir

unsere "jeweiligen Entscheidungen von Fall zu Fall und bei den einzelnen Fällen verschieden zu verschiedenen Zeiten treffen" sollten. "Ein schablonenhaftes Handeln kann nur geeignet sein, Ude Complicationen herbeizuführen". Diese Erkenntnis wurde dann auch durch die weitere Entwicklung vollauf bestätigt.

Die "leichteren" Fälle wollte er nach bekannten internen Regeln behandelt wissen, wobei man durch geeignete anti-diabetische Diät und mäßige Muskularbeit die Glykosurie herabzusetzen versuchte. AHLFELD (1) und OFFERGELD waren der Ansicht, daß der Diabetes in der Gravidität ebenso behandelt werden müsse, wie außerhalb derselben. Einen Abortus artificialis erachteten sie für diese Fälle für nicht gerechtfertigt. KLEINWÄCHTER (61) hatte schon früher auf die Gefährlichkeit der Interruptio für das Grundleiden aufmerksam gemacht.

Bei den sogenannten "schweren" Fällen wollte jedoch auch OFFERGELD die Schwangerschaftsunterbrechung "ernstlich ins Auge" fassen. Zu den schweren Fällen gehörten folgende Charakteristiken: Intoxikationen (diabetische Azidose, eventuell vergesellschaftet mit Albuminurie und Zylindrurie) bei vorangegangenen Schwangerschaften, langdauerndes Puerperium oder Rekonvaleszenz mit eventuellem Auftreten von Bronchitiden oder Lungentuberkulose. Eine weitere Indikation zur Unterbrechung war der Intra-uterintod in einer vorangegangenen Gravidität, selbst dann, wenn sich die Mutter gut erholt hatte und sich in der erneuten Schwangerschaft relativ wohl fühlte.

Zwischen den "schweren" und "leichten" Fällen wurde auch differenziert. Ein Diabetes, der in den ersten Monaten der Schwangerschaft auftrat, war ein "nicht mehr ganz leichter Fall". Fand sich bei einer solchen Patientin

eine stete Abnahme der körperlichen Kraft und ein konstanter Gewichtsverlust, so wurde auch noch vor Auftreten einer diabetischen Azidose der artefizielle Abort empfohlen. Hier wies man besonders darauf hin, daß Laminariastifte wegen der erhöhten Infektionsgefahr nicht zur Anwendung kommen sollten, sondern Dilatatoren. Falls nach Dilatation die spontane Ausstoßung auf sich warten lasse oder Blutungen aufträten, sollte die Ausräumung des Abortes, nach Möglichkeit ohne Narkose, erfolgen.

Auch damals war die künstliche Frühgeburt geläufig. Die Indikation war nicht wie heute das durch Plazentainsuffizienz gefährdete Kind, sondern das Interesse der Mutter. KLEINWÄCHTER (61) wies darauf hin, daß man durch diesen Eingriff unter keinen Umständen ein lebendes Kind erhoffen dürfe. Der Gedanke, daß man die schlechte Prognose der Kinder durch eine vorzeitige Beendigung der Gravidität, zu einer Zeit wo das Kind extrauterin weiterzuleben imstande ist, bessern könne, wurde als falsch betrachtet. Die Erfahrung lehre nämlich, daß die Kinder nicht mit dem Leben davonkämen, und der Eingriff wäre für die Mutter keineswegs ungefährlich. Somit war der Grundgedanke für die Einleitung einer künstlichen Frühgeburt der gleiche wie für den Abort, nämlich die Verschlechterung der Stoffwechselsituation der Mutter zu verhindern. Dies tritt ganz klar zu Tage, wenn man schreibt, daß die künstliche Frühgeburt dann in ihre Rechte tritt, wenn die Zeit für den künstlichen Abort verstrichen ist, oder der Fall entgegen der ursprünglichen Erwartung schwerer verläuft, als zu erhoffen stand.

Während KLEINWÄCHTER grundsätzlich gegen eine künstliche Frühgeburt auch bei schwersten Fällen eintrat und sie lieber einer sorgfältigen Allgemeinbehandlung zuführen wollte, wiesen HOFMEIER (43) und auch AHLFELD (1) darauf hin, daß drohende Erscheinungen die künstliche Frühgeburt durchaus bedingen könnten. Indiziert war sie nach OFFERGELD (81), wenn es zu einem allgemeinen Verfall der Kräfte bei einem anfangs relativ harmlosen Fall kam. Die konstante *reductio ponderis*, die Appetitlosigkeit und das quälende Drustgefühl waren hier die wichtigsten Kriterien der Beurteilung.

Beim Auftreten einer Azidose mit Azetonnachweis im Urin sollte man schon an diese therapeutische Möglichkeit denken. Träte noch eine "Nephrose" hinzu, so müßte die Einleitung unbedingt durchgeführt werden. Da es schon zur damaligen Zeit bekannt war, daß nach einer länger bestehenden Azidose das Coma mit besonderer Vorliebe aufzutreten pflegt, war dies auch eine Indikation zum Einschreiten.

Bei bestehendem Coma diabeticum verzichtete man auf eine Einleitung, da die Prognose in jedem Fall als infaust angesehen wurde. Geriete die Frau erst unter der Geburt in ein Coma, was sehr häufig der Fall sei, so müßte die Geburt je nach dem Stand möglichst rasch zu Ende geführt werden, wobei man nur das Interesse der Mutter verfolgen solle, da das Kind im Coma ohnehin regelmäßig zugrunde gehe.

Das Stillen wurde den Müttern verboten.

Zwanzig Jahre später, im Jahre 1928 hatte sich die therapeutische Situation grundlegend gewandelt, obgleich die Erfolge der Therapie, gemessen an der Kindessterblichkeit als bescheiden bezeichnet werden müssen. GRAFE (28) schrieb, daß man mit der Indikationsstellung zur Schwangerschaftsunterbrechung sehr zurückhaltend sein solle und sie nur auf ganz schwere Fälle beschränken möge, da die Verschlimmerung des Diabetes durch Schwangerschaft und Wochenbett in den meisten Fällen nur eine vorübergehende sei, und man die Frauen unter geeigneter diätetischer Behandlung und "Insulinschutz" durch die Gefahrenzone hindurchbringen könne. Inwieweit jedoch die Insulintherapie das Problem Diabetes und Gravidität wandeln oder gar lösen könnte, war damals noch nicht zu übersehen.

Die Richtlinien bestanden lediglich in einer besonders sorgfältigen Überwachung des Kohlehydratstoffwechsels während der Gravidität, sowie in der Empfehlung kurz vor der Geburt in jedem Fall Insulin zu geben. Das Stillen wurde wegen der Extrabelastung des Kohlehydratshaushaltes abgelehnt.

In den USA wurde in dieser Zeit (1928) schon die frühzeitige Entbindung und die primäre Sektio abdominalis von TITUS gefordert (123).

Anfang der dreißiger Jahre gab es dann schon aufgrund der gesammelten Erfahrungen genauere Therapievorstellungen. BOWEN und HEILBRUN (9), die sich 1932, nachdem das Insulin allgemein für die Therapie verwandt wurde, 73 Fälle aus der Literatur zusammensuchten und genauer analysierten, stellten fest, daß die Diät, die Insulindosierung, das Körpergewicht der Mutter und das Vorhandensein von Hyper- und Hypoglykämie besondere

Aufmerksamkeit und kontinuierliche Beobachtung erfordere. Von den 73 Schwangerschaften bei 66 Patientinnen mußten 49 immer mit Insulin behandelt werden. Die mütterliche Letalität betrug 9 %, die kindliche 37 %. Der hohe Anteil an Totgeburten am Termin von 50 % sei in hohem Maße durch die Azidose bedingt, vermuteten die Autoren. Auch eine leichte Azidose mag ausreichen, die Frucht zu töten, ohne daß sich bei der Mutter ein richtiges Coma entwickelt. Es wurde besonders herausgestrichen, daß in der Schwangerschaft ein erhöhter Insulinbedarf besteht, der im Puerperium reversibel ist. Auf diese beiden Punkte sollte man bei der Insulindosierung besonders achten. Auffällig ist bei der damals verordneten Diät der hohe Fettanteil. Er lag immer etwa in der Größenordnung der Kohlehydrate, so z. B. 120 g KH, 60 g EW, 130 g F; 120 g KH, 75 g EW, 135 g F; oder gar erheblich darüber 105 g KH, 60 g EW und 150 g F. Der Fettanteil diente wohl in erster Linie bei dem geringen KH-Anteil als Spender der notwendigen Kalorien. Die Insulindosis wurde nach dem Nüchternblutzucker und dem postprandialen Wert festgesetzt, in erster Linie jedoch nach der Zuckerausscheidung, wobei man danach trachtete, ihn möglichst zuckerfrei zu bekommen.

1937 finden sich die ersten Anzeichen für eine erfreuliche Besserung der Prognose der Kinder diabetischer Mütter. Die von HURWITZ und IRVING (51) von 1932 - 37 behandelten 18 diabetischen Schwangeren erbrachten eine kindliche Letalität von 16,7 %, zog man die im Coma und mit abgestorbener Frucht aufgenommene Patientin ab, so kam man auf eine gereinigte kindliche Letalität von 11,7 %. Die von anderer Seite generell geforderte Sektio zwei Wochen vor dem errechneten Termin lehnten die Autoren unter Hinweis auf ihre beiden Verluste ab, sie starben in der 3. - 5. Woche vor dem Termin intrauterin ab.

Für die hohe Kindssterblichkeit wurden besonders drei Faktoren angeschuldigt.

1. Die Vernachlässigung der Stoffwechselführung entweder durch den behandelnden Arzt oder auch durch die Patientin selbst, was die Ausbildung einer Azidose zur Folge habe.
2. Die Übergröße des Feten, die als Überreife gedeutet wurde.
3. Die erhöhte Mißbildungsfrequenz.

Die Behandlung der schwangeren Diabetikerin, bei der eine so erstaunlich geringe Kindssterblichkeit erzielt wurde, sah folgendermaßen aus. Bei Diagnosestellung wurde die Patientin für ein paar Tage zur Stoffwacheinstellung und zur Unterweisung stationär aufgenommen. Sie bekam eine Probediät von 150 g KH, 70 - 80 g EW und Fett je nach Ernährungszustand. Dabei wurden vor den Mahlzeiten gewonnene Urinproben untersucht. Bestand unter dieser Diät weiterhin eine Glykosurie, so wurde Insulin gegeben. Im letzten Schwangerschaftsmonat wurde eine Röntgenaufnahme zur Größenbestimmung für die evtl. Indikation zu einer Sektio durchgeführt. Die Schwangere wurde angehalten, zu Hause ihren Urin vor jeder Mahlzeit und vor dem Nachtschlaf zu kontrollieren. Im letzten Monat mußte sie sich dann auch wöchentlich einmal in der Klinik vorstellen.

Schon hier wurde die Mitarbeit des Internisten erbeten und zwar mit Beginn der Wehen und auch im Wochenbett. Unter der Geburt bestimmte man 2-stündlich die Glykoseurie und gab danach die Insulindosis. Bei Acetonurie applizierte man 500 ml 15 %iger Glukoselösung intravenös, um dem Körper die Möglichkeit zu geben, den Energiebedarf

wieder vermehrt aus den KH zu decken. Alle Diabetikerinnen wurden, ungeachtet der Schwere der Stoffwechselstörung, grundsätzlich per vias naturales, und wenn möglich ohne operative Hilfe, entbunden.

Die Sectio caesarea führten sie nur bei geburtshilflicher Indikation und bei einem großen Kind durch. Sie wurde dann 7 - 10 Tage vor dem ET vorgenommen. In einem Fall war die Indikation eine vorangegangene Sectio.

Den Verfechtern der primären Sektio wurde an einem Material von 1025 Kaiserschnitten vorgerechnet, daß die mütterliche Letalität aus allein chirurgischer Ursache, wie Nachblutung, Peritonitis, Ileus und Lungenembolie 2,7 % betrage, d. h. ein Exitus auf 45 Operationen, während bei 11.608 vaginalen Entbindungen einschließlich Zangenentbindungen, Extraktionen und inneren Wendungen, eine Tote auf 2.902 Entbindungen zu beklagen sei. Das bedeute, daß die Sektio 65 mal gefährlicher sei.

Die vierziger Jahre brachten eine neue Komponente in die therapeutischen Bemühungen zur Verringerung der kindlichen Sterblichkeit. P. WHITE (122) hatte in den Jahren 1936 - 1942 ein hormonales Therapieschema entwickelt, das sich auf die Erkenntnis eines anomalen Hormonbildes, mit einem hohen Serumgonadotropin, einem niedrigen Serumöstrogen und einer verminderten Pregnandiol-ausscheidung, stützte.

Im Angesicht der geringfügigen Verbesserung der Prognose der Kinder diabetischer Mütter seit 1922 ging sie daran, die Ursachen für die hohe Kindessterblichkeit zu suchen. An der George F. Baker-Klinik wurden in den Jahren 1898 - 1922 bei 103 Fällen nur 56 % überlebende Kinder geboren.

Die Statistik der Jahre 1922 - 1939 sah nicht viel besser aus. Hier überlebten bei 228 Graviditäten 62 % der Kinder. Die geringe Verbesserung von nur 6 % seit der Einführung des Insulin war für sie der Grund die zu dieser Zeit übliche Auffassung von der Ursächlichkeit der Stoffwechselentgleisungen für die hohen fetalen Verluste zu verneinen. Weder eine Azidose noch eine Hypoglykämie könne die eigentliche Ursache sein.

So untersuchte sie in den Jahren 1936 - 1942 125 Graviditäten bei 119 diabetischen Frauen von der 24. Woche an den Chorio-Gonadotropinspiegel und die Pregnan-diolausscheidung und fand, daß etwa 60 % eine anomale hormonelle Regulation aufwiesen. Daraufhin führte sie eine Therapie mit Östrogenen und Progesteron durch, wobei täglich je nach ermitteltem Bedarf 5 - 50 mg Progesteron und 40 - 120 mg Stilböstrol oral gegeben wurde. Von dieser Behandlung versprach sie sich einen günstigen Einfluß auf die Kindsterblichkeit, eine Vermeidung der Toxikose und eine Verhinderung der vorzeitigen Entbindung.

Betrachtet man die Ergebnisse, so scheint diese Einteilung und Therapie erfolgreich zu sein. Die Patientinnen, die nach ihren Untersuchungen hormonell gleichgewichtig waren (41 Fälle), wiesen eine kindliche Überlebensrate von 95 % auf, bei keiner Patientin kam es zu einer spontanen frühzeitigen Geburt vor der 36. Woche und bis auf eine Hypertension bei einer Patientin fand sich auch keine Toxikose. Die Patientinnen, die als hormonell ungleichgewichtig klassifiziert und nicht hormonell behandelt wurden (27 Fälle), zeigten eine kindliche Überlebensrate von 60 %, eine Toxikosehäufigkeit von 52 % und bei 40 % kam es vor der 36. Woche zur spontanen Entbindung.

Die behandelten Fälle (50) wiesen 90 % überlebende Kinder auf, keine Frau wurde vor der 33. Woche entbunden, 18 % vor der 36. Woche und 7 % während der 36. Woche. Diese zu jener Zeit extrem guten Ergebnisse ermutigten sie, die Hormontherapie neben der allgemein üblichen Diabetestherapie weiterzuführen und für wesentlich anzusehen. Besonders neigen Diabetikerinnen mit einer schon länger bestehenden Erkrankung und solche mit einer "schweren" Stoffwechselstörung zur hormonellen Dysregulation. Deshalb ging man später dazu über, bei Diabetikerinnen mit Aborten oder Frühgeburten in der Anamnese, auch ohne Nachweis der Fehlregulation sofort mit einer Hormontherapie zu beginnen. Gewöhnlich wurden wöchentlich Bestimmungen durchgeführt, um bei einem Abfall des Pregnanliolspiegels Progesteron zu geben. Stieg der Gonadotropinwert über die Norm, so wurde eine kombinierte Östrogen-Progesteron-Therapie durchgeführt. Auf der anderen Seite wurde jedoch die eigentliche Diabetestherapie keinesfalls vernachlässigt. Die Diätangaben haben auch heute noch Gültigkeit. In der Regel wurden 200 g KH, viel EW mit 2 g/kg Körpergewicht gegeben. Der Rest an Kalorienbedarf (30 kal/kg) wurde durch Fett gedeckt. Ab 6. Monat wurde generell die Kochsalzzufuhr reduziert. Insulin wurde nicht mehr wie in den dreißiger Jahren nach der Harnzuckerausscheidung, sondern nach den Blutzuckerwerten, jeweils vor den Hauptmahlzeiten, gegeben. Es wurde sowohl als Protamin-Zink-Insulin als auch in kristalliner Form appliziert. Unter der Hormontherapie kam es häufiger zu einem verminderten Insulinbedarf.

Die hormonelle Klassifizierung war auch für das geburts-
hilfliche Vorgehen entscheidend. Die hormonell nicht
behandlungsbedürftigen Patientinnen wurden am Termin
entbunden. Die hormonell behandelten Diabetikerinnen
sollten in der 37. Woche entbunden werden. Unter den
125 Entbindungen waren 79 Schnittentbindungen, die in
Spinalanaesthesie durchgeführt wurden.

Indikation für die Sektio war eine Übergröße des Kindes,
Beckenendlage und die Sterilisation. Sie wurde nach 2-3
erfolgreichen Schwangerschaften häufig wegen der Min-
derung der mütterlichen Lebenserwartung bei weiteren
Graviditäten vorgenommen.

1948 weist WHITE (123) darauf hin, daß die Hormontherapie
nicht wahllos durchgeführt werden darf, sondern eben nur
beim Fehlen des hormonellen Gleichgewichtes indiziert sei.
Die ovarielle Insuffizienz gäbe es nur bei Frauen mit
einem schon länger dauernden Diabetes. Bei der Terminbe-
stimmung bekennt sie sich jetzt eindeutig zur 37. Woche.
Ab 1945 entband man generell Ende der 37. bis Anfang
der 38. Woche. Bei 271 Graviditäten von 1936 - 1946
(WHITE), eingeschlossen waren nur die in der 24. Woche
nach intakten Schwangerschaften, zählte man 47 fetale
Verluste (~ 17,5 %). 80 % waren Schnittentbindungen.
Jetzt neigte man dazu, nur Multiparae mit kurzdauerndem
Diabetes und vorausgegangener normaler klinischer und
chemischer (Hormongleichgewicht) Gravidität per vaginam
entbinden zu lassen.

Präoperativ wurden 1000 ml 5 % Glukoselösung infundiert.
Insulin gab man nach der Entbindung in 2 - 3 Dosen. Bis
zum 4. Tage wurde lediglich Glukose infundiert. Die am
4. Tag begonnene orale Zufuhr mit 180 g KH, 60 g EW und
60 - 90 g Fett wurde bei Verträglichkeit täglich ge-
steigert. Insulin gab man nach Bedarf unter Berücksichti-
gung der postpartualen Toleranzverbesserung.

Aus England berichten BARNES und MORGANS (2) 1949 über weniger erfreuliche Ergebnisse der letzten 20 Jahre. 40 Patientinnen, die mit Diät und bei Bedarf mit Insulin behandelt wurden, erbrachten eine perinatale Letalität (von der 28. Woche an) von 55 %. Diese erschreckende Zahl veranlaßte eine Hormontherapie, jedoch ausschließlich mit Östrogenen, unter der Vorstellung einer depressiven Beeinflussung des Hypophysenvorderlappens. Diese Therapie wurde seit 1947 bei 15 Patienten durchgeführt. Weiterhin wurde die bis dahin übliche Entbindung nach der 36. Woche, um den Intrauterintod zu vermeiden, fallengelassen. Betont wurde, daß die Kinder trotz der Größe unreif seien und dies zur Erhöhung der neonatalen Todesfälle beitrage. Die vorzeitige Beendigung der Gravidität wurde jetzt möglichst vermieden. Als die Autoren bei dieser Handhabung von den 15 Kindern nur 3 verloren, erhofften sie sich von dieser Behandlungsart eine entscheidende Wende.

In Deutschland begann man jetzt nach dem Krieg sich überhaupt erst intensiver mit dem Problem Diabetes und Gravidität zu beschäftigen. Besonders HÖRMANN (42) nahm eindeutig gegen die von TITUS, WHITE und JOSLIN propagierte prophylaktische Schnittentbindung in der 37. bis 38. Woche Stellung, die er als unnötige Belastung und Gefährdung ansah. Er war der Auffassung, daß sich die Natur vor der Gefahr des geburtshilflichen Mißverhältnisses durch Riesenwuchs häufig durch eine Abkürzung der Tragezeit schütze. Ein weiterer Grund, der gegen die Sektio spräche, sei die Häufigkeit der fetalen Mißbildungen. Als Sektioindikation ließ er nur folgendes gelten: ein geburtshilfliches Mißverhältnis, die unbeflußbare Wehenschwäche und die progrediente Schwangerschaftstoxikose. Von anderen Autoren wurde diese Ansicht geteilt.

Die sorgfältige Schwangerenberatung und Fürsorge mit ständiger enger Zusammenarbeit zwischen Internisten und Geburtshelfer war jetzt schon zur Routine geworden. Die Tendenz in der zweiten Schwangerschaftshälfte "schärfer" einzustellen, zeichnete sich ab.

Interessant sind die Stellungnahmen zur Sexualhormontherapie. BARTELHEIMER sah die Hormontherapie beim Nachweis einer hypophysär bedingten hormonellen Dysregulation als indiziert an.

Fast alle Autoren berichteten über positive Erfahrungen mit dieser Therapie. HÖRMANN fand es unverständlich, daß trotz der angeblich eindrucksvollen Erfolge mit der Hormontherapie die prophylaktische Sektio empfohlen wurde.

Mit der für europäische Verhältnisse sehr hohen Zahl von 733 diabetischen Schwangerschaften lehnt OAKLEY (78) die Auffassungen, die die hohe perinatale Letalität erklären sollten und von denen ja die therapeutischen Bestrebungen abhingen, im Jahre 1953 scharf ab. Seiner Meinung nach stützten sich diese Auffassungen auf das unkontrollierte Übernehmen unbewiesener Theorien sowie auf nicht nachgeprüfte Untersuchungen. Man müsse sich wieder daran erinnern, daß man nichts oder sehr wenig über die Ursache der fetalen Verluste wisse.

Zur Frage der Ursächlichkeit der Schwere des mütterlichen Diabetes für die Kindssterblichkeit bemerkt er, daß er in Bezug auf die perinatale Letalität bei mit Insulin behandelten und solchen Müttern, die kein Insulin benötigten, keinen Unterschied gefunden habe. Dies wurde jedoch schon 1949 von GILBERT und DUNLOP (27) gezeigt.

Bezüglich der Abhängigkeit der Kindssterblichkeit von der Güte der Stoffwechselführung und Überwachung konnten die jetzigen Untersuchungen seine 1942 aufgestellten Behauptungen bestätigen (78). Die Einteilung erfolgte in drei Klassen, wobei die am schlechtesten geführte Gruppe eine Letalität von 70 %, die beste 23 % und die mittlere 50 % aufwies. Dies war der einzige Punkt, den er aus den bis dahin herrschenden Ansichten der Ursachen der Kindssterblichkeit eingeschränkt gelten ließ. Da nämlich auch bei guter Stoffwechselkontrolle noch eine Sterblichkeit von über 20 % vorhanden sei, müsse man nach noch besseren Therapiemöglichkeiten suchen.

Eine Abhängigkeit der Verluste von dem Lebensjahr des Erkrankungsbeginns konnte er ebenfalls in seinem Patientengut nicht finden.

PEDERSEN (83) hatte nämlich Ende der vierziger Jahre an 147 Graviditäten einen Zusammenhang entdeckt. Die Patientinnen, bei denen der Diabetes im Alter von 1 - 15 Jahren manifestiert wurde, zeigten 42 % Kindsverluste. Für die Jahre 16 - 24 fand er 29 % und bei denen, die nach dem 25. Lebensjahr erkrankten, sah er nur 6 % Sterblichkeit. Eine Abhängigkeit von der Diabetesdauer wurde auch verneint.

Die Ursächlichkeit der Toxikose wurde ebenfalls abgelehnt. Er fand nur eine geringfügig höhere Letalität bei den Patientinnen mit Toxikose. So könne man auch keine Erfolge von einer Therapie erwarten, die gegen diese Erkrankung gerichtet sei. Damit spielte er auf die Bemühungen von WHITE an, die die Toxikose, in Anlehnung an die Theorie von SMITH and SMITH (116) aus dem Jahre 1938, die die Toxikose-Ursache in einer Dishormonose sahen, mit Progesteron und Stilboestrol zu unterdrücken suchte.

Später wies dann auch der Medical Research Council anhand einer großen Sammelstatistik nach, daß eine Hormontherapie die perinatale Letalität nicht zu senken imstande war.

In einem Vergleich der Ergebnisse der von DAKLEY (78) selbst behandelten Fälle mit der Serie aus anderen britischen Behandlungszentren, glaubte er einen wesentlichen Grund für seine geringeren Verluste gefunden zu haben. Die höchsten Verluste hatten die anderen Zentren in der Gruppe der Spontangeburt. Er hatte hier nur wenige Todesfälle. Seine Gruppe der Spontangeburt umfaßte nur Frauen, die vor oder in der 36. Woche Wehen bekamen, denn nach diesem Zeitpunkt wurden die Patientinnen eingeleitet oder durch Sektio entbunden. Dies veranlaßte ihn die Wichtigkeit seines Entbindungstermins zu betonen. Per vaginam wurden nur solche Patientinnen entbunden, die schon eine vaginale Entbindung normal hinter sich gebracht hatten. Die hohe Sektiofrequenz begründet er mit der Auffassung, daß solange keine brauchbare Methode bestehe, den Intrauterintod zu vermeiden, er lieber ein lebendes Kind zur Welt bringe und man sich dann bemühen solle, es vor dem Sterben zu bewahren.

Hier wird dann auch das erste Mal besonders auf die notwendige intensive pädiatrische Betreuung zur Senkung der Kindessterblichkeit hingewiesen.

In der allgemeinen Diabetestherapie ergab sich nichts wesentlich Neues. Besondere Aufmerksamkeit zollte man der sehr häufigen Senkung der Nierenschwelle für Glukose. Bei einer stärkeren Glykosurie entstehe leicht eine Ketose, wobei es dann nötig werde, den KH-Diätanteil

auf 200 g zu erhöhen, die Insulindosis wurde ebenfalls heraufgesetzt, wobei gegen Abend Protamin-Zirk~~Insulin~~ zugesetzt wurde, um den Morgenurin acetonefrei zu bekommen. Bleibt die Ketose bestehen, so hilft für gewöhnlich eine Zulage von 20 g Glukose zu allen vier Mahlzeiten.

Ein Behandlungszentrum, das wieder die Diabetikerinnen vorwiegend vaginal entband, bildete sich in Dänemark unter der Leitung von BRANDSTRUP und PEDERSEN (10, 84). Mitte der fünfziger Jahre gaben sie ein Behandlungsschema an, das unserer heutigen Behandlung sehr nahe kommt. Ambulante Kontrollen alle 3 Wochen bis zum 5. Monat und danach wöchentlich waren vorgesehen. 8 Wochen vor den ET wurde die Patientin zur Geburtsvorbereitung stationär aufgenommen. Die Geburt wurde dann in der 37. Woche eingeleitet. Bei 17 % kam es davor oder in der 37. Woche zu Spontangeburt, 75 % mußten medikamentös oder auch mit Blasensprengung eingeleitet werden. Bei 8 % wurde eine Schnittentbindung durchgeführt. Bei dieser "konservativen" Therapie betrug die kindliche Letalität 18 %. Bei den Patientinnen mit sogenannter Langzeitbehandlung (Beobachtungszeit > 53 Tage) lag die perinatale Letalität sogar nur bei 11 %.

In der Hormontherapie verhielten sich viele Autoren abwartend. Andere lehnten sie jetzt schon, ebenso wie OAKLEY, ab, so z. B. HARTL (35). WHITE (125) war Anfang bis Mitte der fünfziger Jahre von ihrer generellen Indikation zur primären Sektio abgekommen. Die Hormontherapie führte sie jedoch weiter.

Über die Notwendigkeit oder Frühgeburtseneinleitung in der 35. - 37. Woche gab es jetzt kaum noch Meinungsverschiedenheiten. Auch wurde jetzt immer wieder besonders auf die Notwendigkeit der intensiven pädiatrischen Betreuung des Neugeborenen hingewiesen.

Die Interruptio wurde nur noch bei therapieresistenter Azidose mit lebensbedrohlichem Coma, bei bestimmten Formen der Retinopathie, bei aktiver Lungen-Tbc und bei Niereninsuffizienz durchgeführt (24).

Ende der fünfziger Jahre schwanken die Letalitätsangaben noch zwischen 19 und 53 %. Ausnahmen sind die Werte von WHITE und PEDERSEN. Zum festen Bestandteil wurde die auch schon früher von WHITE geübte Ödembehandlung mit Ammoniumchlorat. Man gab 4 - 8 g/die. Diskutiert wurde die von NELSON (76) empfohlene abdominale Amniotomie mit Ablassen eines Teiles des Fruchtwassers bei Hydramnion, Um einen vorzeitigen Blasensprung zu vermeiden.

Keiner der Diabetologen empfiehlt jetzt noch eine Hormontherapie. WHITE ist jedoch von ihrer Überzeugung nicht abzubringen.

Das Schwangerschaftsüberwachungsschema von PEDERSEN setzt sich allgemein durch. CONSTAM wies darauf hin, daß in den ersten drei Monaten Hypoglykämien zu vermeiden und häufig zu beobachtende Harnwegsinfektionen intensiv zu behandeln sind (14).

Die später noch genauer zu besprechende Gruppeneinteilung von WHITE und die dazu korrelierten Entbindungstermine werden als Empfehlung allgemein beachtet. Bei der Gruppe A wartete man nach Möglichkeit den errechneten Termin ab, B und C wurden in der 36. - 37. Woche, D - F in der 35. - 36. Woche entbunden. PEDERSEN (86) wartete meist eine Woche länger mit dem Entbindungstermin.

Die Behandlung in den sechziger Jahren

1. Stoffwechselführung

(Allgemeines, Hospitalisierung, Diät, Diuretika, Insulin und Stoffwechselkompensationskriterien, perorale Antidiabetica).

Die Einstellung auf ein normales Blutzuckerniveau wird allgemein gefordert, nur GIVEN scheint dieser Ansicht nicht zu sein, er gibt 62 % überlebende Kinder bei freier Kost der Mutter an. Doch dieser Wert unterstreicht nur die Notwendigkeit der genauen Stoffwechselführung, zumal wir durch P. WHITE (123) wissen, daß eine Diabetikerin ohne spezielle Therapie nur 50 % Chancen hat, ein überlebendes Kind zu gebären. Dieser Prozentsatz bezieht sich jedoch auf die gesamte Gravidität, also von der Konzeption und nicht erst von der 28. Schwangerschaftswoche an.

Die von WORM (130) schon 1959 vertretene Auffassung, daß Hypoglykämien bis 50 mg% in der zweiten Schwangerschaftshälfte um eine "scharfe Insulinierung" zu gewährleisten in Kauf genommen werden könnten, findet keinen Widerspruch.

Da die meisten Autoren sich darüber einig sind, daß Hypoglykämien wegen der möglichen Gefahr der Induktion von fetalen Mißbildungen in der ersten Hälfte der Schwangerschaft unbedingt vermieden werden müßten, wird der Blutzucker hier etwas legerer eingestellt. Von den einzelnen Autoren werden Soll-Werte zwischen 150 bis 180 mg% angegeben (15, 39, 40, 46, 106). Auf keinen Fall dürfte der Blutzuckerwert unter 130 mg% im ersten Trimester sinken (56, 107). In einer neueren Arbeit konnten DÄWKE und HÜTER (17) an ihrem Material

keinen Zusammenhang zwischen Hypoglykämien im ersten Trimenon und Mißbildungen finden, vielmehr sahen sie, daß in den Mißbildungsfällen häufig Gefäßschäden und schlechte Einstellung der Mutter vorhanden waren, sodaß die Diskussion um die Ursache der erhöhten Mißbildungsfrequenz wahrscheinlich wieder aufleben wird.

Jenseits des IV. Monats sollten dann die Blutzuckerwerte wieder gesenkt werden und zwar auf 130 - 150 mg% (46, 108, 109). Ab VI. Monat wird nach dem Karlsburger Therapieschema ein Niveau von 80 - 120 mg% angestrebt, wobei - wie oben erwähnt - Werte bis 50 mg% durchaus tolerabel sind (39, 46). HERRE (40) gestattet jedoch auch Werte zwischen 100 und 150 mg%. CREUTZFELD und PERINGS (15) streben ebenso wie SCHLÜSSEL (107) einen Mittelwert von 130 mg% an.

In diesem Zusammenhang sei noch die Glykämielage hinsichtlich der Prognose angeführt, die aus der Düsseldorfer Klinik (HÜTER) stammt. Im ersten Trimester soll ein Maximalwert von 160 mg% vor dem Essen nicht unterschritten werden. Danach werden für eine gute Einstellung folgende Kriterien gefordert: Nüchternwert bis 130 mg%. Tagesmaximum bis 160 mg%, Harnzucker bis 15 g/die. Das Prädikat befriedigend erhält folgende Einstellung: Nüchternwert bis 160 mg%, Tagesmaximum bis 200 mg%, Harnzucker bis 25 g/die. Eine ausreichende Einstellung umfaßt die Werte nüchtern bis 200 mg%, Tagesmaximum 230 mg%, Harnzucker bis 35 g/die. Oberhalb dieser Werte wird von einer schlechten Einstellung gesprochen. Die Wichtigkeit der Einteilung der Patienten nach der Güte der Stoffwechselführung konnten DAWECKE und HÜTER (17) an Zahlen der perinatalen Letalität ablesen.

Daraus folgte nämlich, daß der bis dahin angenommene große Einfluß der Dauer und des Manifestationsalter des Diabetes auf die Kindsterblichkeit zweifelhaft wurde. Aus diesen Zweifeln heraus hatte auch PEDERSEN (92) seine PBSP-Klassifizierung geschaffen. Die hohe Letalität ist vor allem auf die schlechte Stoffwechselführung zurückzuführen, die wiederum häufiger Komplikationen (PBSP) bedingt. So hat das Kind einer schlecht geführten Mutter mit der WHITE-Klasse B eine ungünstigere Prognose als das Kind einer gut betreuten Mutter einer höheren Klasse (17, 18, 90). Die WHITE'sche Prognostik bezüglich der Fälle mit Gefäßschäden bleibt jedoch bestehen.

Zur Realisierung einer guten Einstellung wird nicht nur mehrmalige stationäre Betreuung erforderlich, sondern eine intensive Zusammenarbeit von Geburtshelfer, Internist und Patientin (94). Sie wird instruiert, routinemäßig morgens und abends nach Glukose und Azeton in ihrem Urin zu fahnden. Die ambulanten Kontrollen müssen regelmäßig durchgeführt werden und zwar bis zur 28. Woche in Höchstabständen von 3 - 4 Wochen, danach je nach Erfordernis alle 8 bis 14 Tage. Von der 34. Woche an sind tägliche Kontrollen notwendig (50). KORP (64) in Wien kontrolliert seine Patienten im ersten Trimester alle 14 Tage und danach wöchentlich. Darüber, daß die Diabetikerin erheblich früher zur Geburt hospitalisiert werden muß, sind sich alle Autoren einig. Über die notwendige Zahl weiterer Krankenhausaufenthalte gehen die Meinungen jedoch auseinander. OAKLEY (79) empfahl schon Ende der fünfziger Jahre, die Patientin spätestens in der 34. Woche aufzunehmen und ihr Bettruhe (nur 2 Stunden täglich aufstehen) zu verordnen. PEEL (95) hatte

gerade nachweisen können, daß die uterine Blutversorgung bei körperlicher Belastung abnimmt.

BARTELHEIMER (4) befürwortete 1963, die Patientin je nach Erfordernis 6 - 12 Wochen vor dem Termin aufzunehmen. Diese Grenzen werden von allen Autoren eingehalten. Die latente Diabetikerin wird jedoch meist erst am errechneten Termin stationär aufgenommen (56). JOST (56) wartet bis zum Ende der 35. Woche bei den Patientinnen, bei denen der Diabetes weniger als 20 Jahre besteht, nach dem 10. Lebensjahr manifest geworden ist, sich keine Gefäßschäden zeigen, keine Toxikose aufgetreten ist und keine Früh- oder Totgeburten in der Anamnese sind. Alle Übrigen werden in der 32. Woche oder eventuell früher bei Hydramnion oder Abnahme der Kindsbewegungen aufgenommen.

PEDERSEN (89) gibt die 6. bis 8. Woche vor dem Termin an. Auch in der Göttinger Klinik (132) erfolgt die Aufnahme mit Bettruhe ab 32. Woche wegen der engen Korrelation zwischen Dauer der stationären Überwachung und kindlicher Letalität, die BRANDSTRUP, PEDERSEN und OSLER (10) nachgewiesen haben. Ebenso verfahren RUST (103) und KÖRP (63).

Generell läßt sich wohl sagen, daß die Notwendigkeit stationärer Einstellung während der Schwangerschaft die Schwere der Stoffwechselstörung entscheidet (107). Eine andauernde Azetonurie zwingt jedoch immer zur Aufnahme (40). Meist werden drei stationäre Aufenthalte zur Einhaltung der oben genannten Stoffwechseleinstellungsrichtlinien notwendig, und zwar zur Ersteinstellung nach Schwangerschaftsbeginn, zur Neueinstellung im 4. Monat und zur direkten Geburtsvorbereitung. (107)

In Karlsburg gehören jedoch vier stationäre Behandlungen zur Routine (39). Hier wird der Diabetes jeweils im III. - IV. Monat und im VI. Monat 14 Tage lang beobachtet und neu eingestellt. Zur Vorbereitung zur Entbindung wird die Patientin dann in der 34. Woche aufgenommen.

Zur Frage der Diät muß vorweg gesagt werden, daß besonders die schwangere Diabetikerin, wegen der Stoffwechsellabilität durch die hormonelle Umstellung des mütterlichen Organismus, einen gleichmäßigeren Tagesrhythmus in Ernährung und Energieausgabe beachtet. Unter gelenkter Energieausgabe versteht man eine körperliche Tätigkeit ohne Leistungsspitzen und Stress-Situationen wie auch regelmäßige Ruhepausen (107). In den allgemeinen Richtlinien der Diätetik ist in den sechziger Jahren nichts wesentlich Neues hinzugekommen. Man schätzt den erhöhten Kalorienbedarf in der Schwangerschaft auf 10 bis 20 % einer normalen Diabetesdiät (4).

WHITE (123) gab schon früher einen Bedarf von 30 Kal/kg Körpergewicht an, was einer zusätzlichen Kalorienmenge von 200 bis 300 Kalorien entspricht. Diese Menge wird aufgeteilt in 200 - 250 g Kohlehydrate, 1,5 - 2 g pro Kilogramm Körpergewicht Eiweiß, der Restbedarf soll durch Fett gedeckt werden (3, 56, 97). Die Kalorienzufuhr sollte jedoch so gewählt werden, daß die physiologische Gewichtszunahme von jeweils einem Kilogramm in den ersten sieben Monaten und dann maximal 1,5 kg/Monat nicht überschritten wird. Werden diese Werte nicht eingehalten, so wird eine radikale Einschränkung der Fettzufuhr bis zur fettfreien Ernährung von der Düsseldorfer Klinik empfohlen (118). An der II. Medizinischen Klinik gelten jetzt folgende Richtwerte:

250 - 300 g Kohlehydrate/die, 80 - 90 g EW/die und 60 - 70 g Fett/die. In der letzten Zeit erhöhte man die Kalorienzufuhr auf etwa 35 Kal/kg Körpergewicht und mehr. Diese Menge teilt man auf in 45 % KH, 35 % Fett und 25 % Eiweiß (18). Auch EONSTAM (13) sieht in der Restriktion der Fettzufuhr ein Regulans für die physiologische Gewichtszunahme. Überhaupt ist die Waage wie auch in der nichtdiabetischen Gravidität ein wichtiges Instrument für die Schwangerenfürsorge. Sie zeigt uns nicht nur die Notwendigkeit der Kalorienrestriktion bzw. die übermäßige Wassereinlagerung, die uns dann zu saluretischen Maßnahmen zwingen kann, sondern läßt uns auch bei Gewichtskonstanz an eine Bilanzüberprüfung gehen. Oft muß dann die Kalorienmenge sehr individuell nach Alter, Größe, Gewicht, Appetit und körperlicher Tätigkeit bestimmt werden. Abmagerungskuren in der Gravidität werden allgemein abgelehnt (4, 106). Nach fast einhelliger Meinung soll die Mindestkalorienmenge 1500 bis 1600 Kal/die betragen (15, 118). PEDERSEN (92) gibt jedoch bei adipösen Patientinnen nur 1200 Kal/die.

Eine stärkere Glykosurie hat eine Erhöhung der Kohlehydratzufuhr mit einer evtl. Erhöhung der Insulindosis, um eine Azidose zu verhindern, zur Folge (3). Gern übernimmt man jedoch nach Möglichkeit die prägravide Einstellung (107). Bei Azetonurie sollte die Fettmenge erniedrigt und die Kohlehydratmenge erhöht werden, was wiederum oft eine Erhöhung der Insulindosis erfordert (13, 118). Während WHITE (123) generell entwässernde Maßnahmen zur Vermeidung der Toxikose und des Hydramnion für indiziert hielt, wird heute davon Abstand genommen. Bei komplikationsloser Gravidität werden Natrium-Beschränkung und Diuretika nicht verordnet. Zudem hält WORM (130) einen Einfluß von Diuretika

auf ein Hydramnion für fraglich. Jedoch sollte schon bei geringer Symptomatik (Proteinurie, Ödemneigung, Blutdruckanstieg bei lange bestehendem Diabetes und bei ausgeprägter Retinopathie) eine natriumarme Kost verabfolgt werden und nicht erst bei ausgeprägter Nephropathie (106). Die Natriumrestriktion kann bis zu 0,5 g/die gehen (94). DIETEL und BIELFELD (20) weisen zur Frage der Diuretika darauf hin, daß sie einen manifesten Diabetes verschlechtern und einen latenten manifestieren können. Für den latenten Diabetes mellitus werden von KORP (63) und HÜTER (49) auch diätetische Maßnahmen ergriffen. Gelingt es, nach KORP (64) bei einem positiven oralen Glukosetoleranztest mit einer Diät von 180 - 200 g Kohlehydrate und 1,5 - 2 g Eiweiß/kg Körpergewicht und Fettrestkalorien nicht in kurzer Zeit den Kohlehydratstoffwechsel zu normalisieren, d. h. sinkt der postprandiale Blutzucker 2 Std. nach einer 50 g KH enthaltenden Probenmahlzeit nicht unter 150 mg%, so muß mit Insulin zusätzlich behandelt werden. Auch HÜTER empfahl 200 g KH, 100 g EW und 90 g Fett und bei nicht ausreichenden Blutzuckerwerten Insulin.

Insulin

1959 wies WILKERSON (127) den Wert der Insulintherapie, insbesondere zur Vermeidung der diabetischen Fetal-krankheit im Gegensatz zur alleinigen diätetischen Behandlung an seinem Patientengut nach.

Das Insulin ist das Mittel der Wahl, und nach PEDOWITZ und SHLEVIN (94) auch bei solchen Graviditäten, die an sich kein Insulin benötigen, da es auch eine ausgesprochen ketosehemmende Wirkung hat und nicht nur den Blutzucker senkt. Des weiteren hat es keine nachteiligen Wirkungen auf den Feten (94).

Die Wahl der Insulinart sollte individuell geschehen, meist sind es jedoch Depot-Präparate, bzw. die bisherige Therapie wird fortgeführt (94, 107). Gelegentlich muß Alt-Insulin zugesetzt werden, insbesondere bei Fortschreiten der Gravidität, um möglichst exakt einzustellen. Gegen Ende der Schwangerschaft wird man dann meist ganz auf Alt-Insulin übergehen (107). Mit einer täglichen Injektion kommt man nur bei geringem Insulinbedarf aus. SAUER (106) gibt bei einem Bedarf von 20 - 30 Einheiten und einem stabilen Stoffwechsel eine Injektion eines protrahiert wirkenden (Protamin-Zink-Insulin) Insulin oder Intermediärinsulin. KÖRP (64) gibt bei einem Bedarf von 10 - 20 Einheiten eine Injektion. BARTELHEIMER (4) meint aber, daß auch bei geringem Bedarf zwei tägliche Injektionen gegeben werden sollten.

Oft reicht eine morgendliche und eine abendliche Gabe eines kürzer wirkenden Depot-Insulins bei einem Bedarf von über 30 Einheiten aus (4). Bei einer starken postprandialen Hyperglykämie ist man jedoch gezwungen, Alt-Insulin hinzuzusetzen (106). Bei sehr hohem Insulinbedarf, oder bei ungewöhnlicher Stoffwechselstabilität bzw. bei Hyperemesis wird man ganz auf Alt-Insulin übergehen und vor jeder Hauptmahlzeit injizieren (39, 4, 106). Reicht die Abenddosis nicht bis zum Morgen, so sollte man nicht nachts noch einmal Alt-Insulin, sondern abends Intermediär-Insulin, eventuell Komb.-Insulin verabfolgen (106). CONSTAM (13) kombiniert in diesen Fällen nicht Intermediär-Insulin, sondern protrahiert wirkende Depot-Insuline mit Alt-Insulin.

Vor der Geburt geht man in jedem Falle auf drei Injektionen Alt-Insulin über, eventuell muß die abendliche Injektion durch Intermediär-Insulin ersetzt werden. Bei einer Sectio caesarea wird ein Blutzucker von 100 bis

160 mg % angestrebt, um nicht den Narkoseschock noch mit einer präexistenten Hypoglykämie zu kombinieren (13).

Allgemein läßt sich sagen, daß sich in diesem Zeitraum die Intermediär- und Kombinationsinsuline gegenüber dem eigentlichen Depotinsulin durchgesetzt haben.

Perorale Antidiabetika

Zur Frage der möglichen Fruchtschädigung durch orale Antidiabetika (Sulfonylharnstoff-Derivate, Thiodiazol-Derivate, Guanidin-Derivate) muß vorweg gesagt werden, daß sie ohnehin wegen des jugendlichen Alters der Patientinnen und der somit meist unbedingten Insulinpflichtigkeit kaum zur Anwendung gelangen (4, 69, 107). In Tierversuchen konnten von vielen Autoren mit oralen Antidiabetika Mißbildungen erzielt werden (Sulfonylharnstoffe passieren die Plazentarschranke). Der wesentliche Einwand, der gegen diese Versuche erhoben wurde, besteht darin, daß die bei den Tierversuchen angewandten Dosen weit über denen beim Menschen gebräuchlichen liegen. DAWSON (19) konnte jedoch (1964) bei Albinoratten mit Tolbutamid-Dosen, die in der beim Menschen üblichen Größenordnung lagen, Wachstumsstörungen der Rattenjungen erzeugen. HORKY (47) teilte 1965 mit, daß er nach oraler Behandlung eine Mißbildungsfrequenz von 20 % hatte, dies ist etwa dreimal so hoch wie bei insulinbehandelten Fällen. Von den meisten Autoren werden somit orale Antidiabetika wegen der wahrscheinlichen Teratogenität und der unzureichenden Erforschung des Einflusses dieser Stoffe auf den fötalen Kohlehydrat-Stoffwechsel nicht angewandt (63, 106, 107). Desweiteren vermindert sich die Kohlehydrattoleranz in der Gravidität so stark, daß man meist doch nicht mit oralen Antidiabetika auskommt (18).

Sexualhormon-Therapie

Eine kombinierte Hormontherapie mit Östrogenen und Progesteron nach dem WHITE'schen Schema wurde nicht mehr durchgeführt, da man allgemein der Ansicht ist, daß sich damit keine besseren Resultate erzielen lassen (106).

Die Geburt

(Terminbestimmung, Plazentarinsuffizienzdiagnostik, Einleitung, vaginale Entbindung oder Sectio caesarea)

Das geburtshilfliche Kernproblem ist die Terminsetzung der Geburt (102). Bei zu früher Entbindung droht dem Kind der Tod durch Unreife oder die eventuelle Gefährdung durch die Hyperbilirubinaemie, bei zu später Einleitung droht der intrauterine Fruchttod durch Plazentarinsuffizienz. PEDERSEN (10) konnte 1961 anhand von 643 Neugeborenen zeigen, daß das Zusammentreffen eines Gestationsalters von 252 - 266 Tagen post menstruationem mit einem Geburtsgewicht von 3500 - 3900 g die größten kindlichen Überlebenschancen bietet. So wurde die 36.-38. Woche der Zeitraum der Wahl mit Betonung der 36. - 37. Woche in den ersten Jahren (15). Eine zeitigere Entbindung hätte eine Erhöhung der Frühsterblichkeitsrate, ein längeres Abwarten eine Erhöhung der Gefahr des intrauterinen Fruchttodes zur Folge gehabt. Diese Tatsache wird von RUST (102) unterstrichen, der eine kindliche perinatale Letalität von 19 % fand, wenn die Geburt zwischen der 32. und 34. Woche eingeleitet wurde. Bei späterer Einleitung ging bei ihm die Sterblichkeit auf 11 % zurück. PEDOWITZ (94) sah, daß 50 % der intrauterinen Todesfälle auf die Zeit nach der 38. Woche entfielen.

WORM (130) hatte anfänglich den vorzeitigen Geburtstermin 5 Wochen vor dem errechneten Termin festgelegt, ist jedoch später auch auf einen Termin in der 37. Schwangerschaftswoche zurückgegangen. Dieser wurde dann von vielen Autoren als der günstigste angesehen bis dann HERRE (39) an 600 Geburten zeigte, daß die perinatale Letalität bei Entbindung in der 38. Woche am niedrigsten ist. Die Tendenz ging gegen Ende der sechziger Jahre dahin, den Entbindungstermin unter dauernder sorgfältiger Kontrolle bis zur 38. Woche hinauszuschieben, um die hohe Frühgeburtensterblichkeitsrate in der 36. - 38. Woche zu umgehen. Es ergaben sich folgende Punkte zur Bestimmung des Einleitungstermins:

Die Schwangerschaft sollte vor dem errechneten Termin beendet werden mit Ausnahme der latenten Diabetikerin. Hier erfolgt die Geburt am Termin.

Da die postnatale Kindssterblichkeit bei Schwangerschaftsbeendigung vor der 35. Woche sehr hoch ist, erscheint eine Einleitung vor diesem Zeitpunkt nur aus vitaler kindlicher Indikation gerechtfertigt. Der Intrauterintod ist nach der 38. Woche so häufig, daß eine weitere Verzögerung der Geburtseinleitung nicht verantwortet werden kann (50).

VEDRA (121) befürwortet jedoch die Geburt in der 38. bis Anfang der 39. Woche. Auch RUST (104) versucht die Einleitung möglichst am Termin, wobei er sehr individuell verfährt. Er versucht für jede einzelne Gravidität den individuellen Zeitpunkt des Gleichgewichtes zwischen intrauteriner Gefährdung und postpartaler Überlebenschance zu bestimmen. Dieser Termin ist der Schwere und Dauer der Stoffwechselstörung eng korreliert. Dieses Erkenntnis ist eines der Verdienste von P. WHITE, die schon Ende der vierziger Jahre die Diabetikerinnen klassifizierte und optimale Entbindungstermine für die einzelnen Gruppen angab (Einteilung siehe Tabelle).

Gruppe	Kriterien	Geburtsbeendigung
A	Diabetes nur bei Glukose-belastungsversuch erkennbar	errechneter Termin
B	manifestar Diabetes, der weniger als 10 Jahre gedauert hat, nach dem 20. Lebensjahr begann und keine Gefäßschäden setzte.	36.-37. Wo.
C	manifestar Diabetes seit 10-19 Jahren, im 10.-19. Lebensalter beginnend, ohne Gefäßschäden	36.-37. Wo.
D	manifestar Diabetes seit mehr als 20 Jahren, der vor dem 10. Lebensjahr begann, oder Kalzifikationen in den Beinarterien oder Retinitis diabetica	35.-36. Wo.
E	manifestar Diabetes mit Kalzifikationen in den Beckenarterien	35.-36. Wo.
F	Diabetes mellitus mit Nephropathie	35. Wo.

Bei dieser Einteilung wird die Güte der Stoffwechsselführung und die daraus resultierende Komplikationshäufigkeit während der Schwangerschaft nicht berücksichtigt.

DAWEKE und HÜTER (18) sind in letzter Zeit zu der Ansicht gelangt, daß sich die Anzeichen mehren, die dafür sprechen, daß das Manifestationsalter und die Dauer des Diabetes längst nicht den Einfluß auf die Kindersterblichkeit haben wie bisher angenommen wurde, sondern daß die Komplikationshäufigkeit berücksichtigt werden müsse. Aus diesen Überlegungen heraus stellten auch PEDERSEN und PEDERSEN 1965 (90) die PBSP-Klassifikation (Prognostically Bad Signs during Pregnancy) für die Graviditäten von Diabetikerinnen auf, die folgende Komplikationen beinhaltet:

1. fieberhafte Pyelonephritis
2. Präkoma und schwere Acidose
3. Toxikose
4. Unzureichende Behandlung

(Patientin, die später als 60 Tage vor dem Termin einen Arzt aufsucht).

Die Gruppeneinteilung von WHITE (123) bewährt sich jedoch und wurde von vielen Autoren auch zum Therapieergebnisvergleich herangezogen, wenn sich auch die Entbindungstermine für die einzelnen Gruppen verschoben haben. Hier seien für viele die Termine von HÜTER angeführt, B = 37.-38. Woche, C = 36.-37. Woche, D = 36. Woche, E und F = 35. Woche.

Wie schon oben angedeutet, können diese Termine auch nur Richtlinien sein, da bei der Terminbestimmung noch folgende weitere individuelle Gesichtspunkte berücksichtigt werden müssen. Die geburtshilfliche Anamnese, besonders bereits stattgefundene Totgeburten, die Intensität der Stoffwechselführung. Ein bereits in der ersten Schwangerschaftshälfte schlecht eingestellter Stoffwechsel hat bereits den Grundstein zu einem Gefäßschaden der Plazenta gelegt. Die Geburt muß dann früher eingeleitet werden,

auch wenn die Stoffwechselsituation von der 32. Woche an infolge des Klinikaufenthaltes günstig war. Von der 35. Gestationswoche an soll die Patientin besonders intensiv im Hinblick auf den Beginn einer Plazentarinsuffizienz überwacht werden. Während es Ende der fünfziger bis Anfang der sechziger Jahre bei der Terminbestimmung in erster Linie darum zu gehen schien, ob das Kind schon genügend "reif" für die Geburt sei; hierher gehört die Maturitätsdiagnostik durch röntgenologische Bestimmung der distalen Femurepiphysenknorpelkerne, sie werden normalerweise Anfang der 37. Woche sichtbar, beim Fehlen dieser Knorpelkerne empfahl man noch mit der Einleitung zu warten (56, 103); ist die entscheidende Frage jetzt, wie lange man das Kind ohne Gefährdung durch die sich langsam einschleichende Plazentarinsuffizienz noch intrauterin belassen kann. Allein durch dieses Verhalten trägt man der Tatsache Rechnung, daß es sich hier um unreife Kinder handelt. Der Ruf nach möglichst frühzeitiger Entbindung, der schon Ende der zwanziger Jahre erscholl (s. oben), erging wohl nicht aus der Erkenntnis, daß die Kinder durch Plazentarinsuffizienz intrauterin gefährdet seien, sondern man glaubte, die Kinder seien überreif. Erst durch die dargestellte Entwicklung lernt man den Begriff "trügerische Reife" schätzen. Somit konzentriert sich jetzt alles auf die Diagnostik der Plazentarinsuffizienz. Die Möglichkeit zum rechtzeitigen Erkennen der Plazentarinsuffizienz ist leider noch sehr beschränkt. Es werden mehrere Möglichkeiten angegeben, doch keine zeigt voll zufriedenstellende Ergebnisse. HÜTER (50) führt folgende Diagnostikmöglichkeiten an:

1. Erkennen von Herzalterationen mit Hilfe der simultanen Elektro-Phono-Cardio-Tokographie, d. h. Registrierung des kindlichen EKG und Herzschesles unter dem Einfluß der Wehen, die mit dem Tokographen aufgezeichnet werden (33).
2. Die Bestimmung der mütterlichen Östrogenausscheidung (133). Ein Abfall der Ausscheidung läßt Rückschlüsse auf die Funktionsfähigkeit der Plazenta zu (66). Bestimmt wird Östriol und zwar im Sammelurin, d. h. wir haben ein Ergebnis erst etwa 24 Stunden nach Indikationsstellung. HÜTER jedoch meinte, daß sich die Östrogenausscheidungsbestimmung neben der Kardio-tokographie für die Routine bewährt habe (50). Auch KYLE (67) hält diese Bestimmung für wertvoll. Er habe kein Kind verloren und mit einem Ausscheidungswert von 12 mg oder mehr Östriol pro 24 Std. Kein Kind überlebte 48 Stunden intrauterin bei einem Wert von 4 mg oder weniger. Die Normalwerte in den letzten 3 bis 4 Graviditätswochen betragen 20 bis 30 mg und mehr. Noch 1965 wurde von RUST (103) die Pregnandiolbestimmung als eine wertvolle Methode betrachtet. Als Hauptkatabolit des vorwiegend autonom in der Plazenta gebildeten Progesteron repräsentiert es die plazentare Funktion. Aufgrund der Untersuchungen von KUBLI war eine Schwankungsbreite der Resultate von 60 % bekannt, sodaß mehrere Bestimmungen notwendig werden, was sich dann wegen der Notwendigkeit der Bestimmung aus dem 24-Std.-Urin über Tage erstreckt.
Am wertvollsten scheint RUST (103) jedoch aufgrund jahrelanger Erfahrungen die Beobachtung der Kindsbewegungen und der Herztöne. Er gelangt zu der Auffassung, daß dies immer noch das einfachste, feinste und am schnellsten erkennbare Indiz für die plazentare Funktion sei. Es komme nämlich bei der intrauterinen Gefährdung zuerst zu einem Schwächerwerden der Kindsbewegungen, die dann allmählich ganz aufhören; zu diesem Zeitpunkt

findet man jedoch noch gute Herztöne. Werden die Intervalle der Bewegungsschübe größer, so gibt er Sauerstoff und beobachtet regelmäßig ein Stärkerwerden der Kindsbewegung (2-3 mal pro die 10 - 15 Min O_2).

Die zweite Komponente seiner Therapie ist strikte Bettruhe, wobei er sich auf die Untersuchungen von PEEL (95) beruft, der mit Natriumisotopen nachgewiesen hat, daß Aktivität die Uterusdurchblutung vermindert, während Ruhe sie verbessert.

Weitere versuchte Möglichkeiten der Plazentarinsuffizienzdiagnostik:

3. Fruchtwasserdiagnostik durch Amnioskopie und eventuell Amniozentese. Sie ist ohne Bedeutung, da es beim Diabetes nicht gewiß ist, ob früh genug ein Mekoniumabgang zustande kommt (105).
4. Medikamentöse Methoden, z. B. Atropintest
5. Messung des mütterlichen Plazentarminutenvolumen mit Radioisotopen (119).

Vaginale Entbindung oder Sectio caesarea abdominalis

Die Frage, ob man bei der Diabetikerin von vornherein die Sectio abdominalis oder die Entbindung per vias naturales anstreben sollte, ist immer noch Diskussionsgegenstand. Somit gibt es keine generelle Feststellung, welche Entbindung besser ist (94). Sie hängt allein davon ab, welchen Weg der Geburtshelfer für günstiger hält, d. h. jede Patientin muß auch in dieser Frage individuell bewertet werden (4).

Für die primäre Sectio werden folgende Gründe angeführt:

1. Leichtere Stoffwechselführung (106). Eine straffe Stoffwechselführung ist in vielen Fällen nicht gewährleistet. Zu berücksichtigen ist ferner die einen

Blutzuckeranstieg fördernde Wirkung der HHL-Präparate (132).

2. Eine schonendere Geburt ist wegen der geringen Belastbarkeit des Kindes notwendig (106). Eine zum richtigen Zeitpunkt durchgeführte primäre Sectio erweist sich häufig als günstiger, vor allem wenn man die als Folge der funktionellen Unreife an sich schon geringe Belastbarkeit der Kinder (132) sowie die Unreife der Geburtswege (114) und die eventuelle Übergröße berücksichtigt.
3. Die Vermeidung von Geburtskomplikationen (106). Die Gefahren bei einer Sektio sind im voraus zu kalkulieren, bei einer vaginalen Geburt gibt es mehr Unsicherheitsfaktoren (22), insbesondere durch die häufig notwendig werdenden vaginalen operativen Eingriffe (20) (KRAUSSOLD (65) = 15 %).
4. Eine sekundäre Sektio hat immer ungünstigere Voraussetzungen.
5. Das Operationerisiko sei auch bei Diabetes sehr gering.

Die Autoren, die sich für eine "konservative" Geburtshilfe entschieden haben, sind der Auffassung, daß das Risiko für das Neugeborene bei der Sektio höher sei (56) und daß die moderne Geburtshilfe durchaus in der Lage sei, die Diabetikerin wie jede gesunde Frau ohne besondere Gefahren für Mutter und Kind zu entbinden (40). Auch HÜTER (50) meinte, daß auch heute noch die Sektio ein größeres Risiko sei als die normale Entbindung. Einer zu weiten Indikationsstellung für eine Sektio hielt er das gehäufte Auftreten von hyalinen Membranen entgegen (11). Die Häufigkeit bei unreifen Kindern sei nach Schnittentbindung drei- bis achtmal größer als nach vaginaler Geburt (48). KRAUSSOLD (65) hält aufgrund seiner Erfahrungen in der Universitäts-Frauen-Klinik Greifswald an 156 schwangeren Diabetikerinnen den weniger gefährvollen Weg der vaginalen Entbindung für ebenso erfolgreich wie die Sektio.

Die meisten Autoren raten jetzt zur vaginalen Entbindung bei gleichzeitig großzügiger Sektioindikation. Anfang der sechziger Jahre war man bei konservativer Geburtsführung noch sehr zögernd mit der Indikationsstellung, so gibt z. B. JOST (56) nur folgende Indikationen an: drohende Eklampsie, ansteigende Stickstoff-Retentionswerte, rasch zunehmendes Hydramnion, Aufhören der Kindsbewegungen während 12 Stunden bei erhaltenen guten Herztönen, Mißverhältnis und abnorme Lagen. HARTL (36) richtete sich nach den von HÖRMANN (42) und MESTWERDT (70) Anfang der fünfziger Jahre aufgestellten Indikationen wie Übergröße, alte Primiparae, ungünstige Geburtenanamnese, fortschreitende Spätgestose, Stoffwechselverschlechterung mit Comaneigung und sich verschlechternde Gefäßkomplikationen.

Folgende primäre Sektioindikationen wurden in den letzten Jahren aufgestellt:

1. Mißverhältnis und BEL (50, 94, 102, 132). Bei einer Auswertung von 600 Geburten fand HERRE (39) 33,3 % perinatale Letalität bei vaginal entwickelten BEL.
2. Erstparae von 28 Jahren und älter (71, 102, 132).
3. Notwendigkeit einer raschen Entbindung (102).
4. Bei Geburtsnotwendigkeit 4 - 5 Wochen vor dem ET.
5. "Primiparae" bei bereits erfolgten Totgeburten (71, 132).
6. Hydramnion und andere Komplikationen wie Gefäßveränderungen, Spätgestosen (94, 132).
7. Schwer einstellbarer Diabetes mit Neigung zur Entgleisung (94, 103, 132).
8. Protrahierter Geburtsverlauf (Primiparae 12 bei Multiparae 8 Std. nicht überschreiten) (50, 94), (sekundäre Sektio)
9. Anzeichen einer beginnenden Plazentarinsuffizienz sub partu (50) (sekundäre Sektio)
10. Besonders frühe Entbindung (104).

Bei Geburtsstillstand in Beckenmitte sollte nach PEDOWITZ (94) besser eine Sektio als eine Zange durchgeführt werden.

Zur Geburtseinleitung und Leitung gibt es kaum unterschiedliche Auffassungen. Hier sei das an der Düsseldorfer Frauenklinik übliche Schema wiedergegeben (39,50). Bei geburtsreifer Portio werden die Eihäute gesprengt, wenn möglich werden etwa 500 ml Fruchtwasser abgelassen. Nur in Ausnahmefällen treten danach keine Wehen auf. Dann wird am nächsten Tag durch Oxytocintropf eingeleitet. Bei fehlender Geburtsreife der Portio wird sofort nach Blasensprengung Oxytocin als i.v.-Tropf appliziert. Bei mangelndem Fortschritt der Geburt wird er am nächsten Tag wiederholt. Läßt sich dann immer noch keine oder nur eine zögernde Eröffnung erkennen, so erfolgt die Sektio. Im übrigen gelten die oben angeführten Indikationen für die sekundäre Sektio.

Die Blasensprengung wird zur Herstellung des cephalocervicalen Kontaktes auch bei nicht abdichtendem Kopf vorgenommen. Das Risiko des Nabelschnurvorfalles sei bei gleichzeitiger Impression des Schädels relativ gering. Die Geburtseinleitung und Geburt muß unter ständiger kardiotokeographischer Kontrolle stehen.

Überschreitet die Austreibungsperiode 45 Min. bei einer Erst- und 30 Min. bei einer Mehrgebärenden, so wird die Geburt durch Zange oder VE beendet.

Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß HERRE (39) bei 600 Geburten (79,1 % vaginal, 20,9 % abdominal), die zu 57 % spontan verliefen, bei der operativen Entbindung durch Forceps etwa die gleiche Letalität (8,5 %) fand wie bei den Spontangeburt. Bei der operativen Entbindung durch Vakuumentraktor war die kindliche Letalität doppelt so hoch (15 %).

Die Stoffwechselführung sub partu erfolgt durch den Internisten. Zum Zeitpunkt der Geburt ist ein Pädiater anwesend, der das Kind sofort betreut.

Zur Stoffwechselführung bei der Sektio gibt es ebenfalls keine stark divergierenden Auffassungen (106). Als wichtigstes Argument für die Entbindung per vaginam werden die gleich hohen oder gar geringeren Zahlen perinataler Letalität angegeben. So erreichte PLOTZ (99) eine gereinigte Letalität von 6,7 % bei einem Sektioanteil von 24 %. In der Joslin'schen Klinik in Boston (126) wurden gleiche Ergebnisse mit einer Sektio-Frequenz von 70 % erzielt. WORM (130) hatte in Karlsburg bei 10 % Kaiserschnitten insgesamt eine perinatale Letalität von 12 %. (HERRE (40) berichtet 18 % perinatale Letalität bei 32 % Sektionen).

Diese Ergebnisse bei konservativem Vorgehen sind nur in großen Diabetiker-Entbindungszentren möglich, wo wir eine optimale Überwachung haben. So sind auch DITTMAR und PENNING (22) der Ansicht, daß bei komplikationslosem Verlauf eine Geburt per vias naturales sicherlich das Beste sei. Sie bietet sich vor allem dann an, wenn eine genaue Kontrolle des Stoffwechsels vor und erst recht in der Gravidität und unter der Geburt, wie z. B. in Diabetiker-Heimen mit Entbindungsabteilungen möglich ist. Da die Geburt vor dem errechneten Termin eingeleitet wird, resultiert daraus zwangsläufig eine höhere sekundäre Sektiofrequenz als bei der normalen Entbindung, sodaß auch in "konservativ" eingestellten Zentren eine Sektiofrequenz von 10 bis 20 % nicht unterschritten werden kann.

Postpartuale Situation

Die Situation nach der Geburt ist gekennzeichnet von der Gefahr der Hypoglykämie durch die Kohlehydrattoleranzbesserung und durch eine eventuell zu geringe Kalorienzufuhr nach einer Sectio.

Nach einer Schnittenbindung beginnt man im allgemeinen am 1. postoperativen Tag mit der oralen Zufuhr, die Diät wird dann innerhalb weniger Tage voll aufgebaut, sodaß die Umstellung auf Depotinsuline wieder erfolgen kann.

Interruptio und Sterilisation

Der Diabetes selbst ist keine Indikation mehr zur Interruptio grav. Bei einer progredienten und einer proliferierenden Retinopathie, die erfahrungsgemäß in der Gravidität eine Progredienz erfährt, wird die Schwangerschaft allgemein unterbrochen; desgleichen bei einer Nephropathie mit erhöhter Retention von Stickstoffsubstanzen oder bei deutlich pathologischen Clearancebefunden.

Von PEDERSEN (92) wird den Diabetikerinnen angeraten, nach zwei erfolgreichen Schwangerschaften auf eine weitere zu verzichten. Viele Autoren sterilisieren ihre Patientinnen nach einer zweiten durch Sektio stattgefundenen erfolgreichen Geburt.

Autor	Jahr	Fälle	Kindliche Sterblichkeit
WHITE (122)	1898-1922	103	44,0 %
BOWEN and HEILBRUN (9)	-1932	73	37,0 %
SKIPPER (115)	-1933	118	45,2 %
HURWITZ and IRVING (51)	1916-1932 1932-1937	35 18	42,8 % 16,7 %
WHITE (122)	1922-1939 1936-1946	193 271	26,0 % 17,5 %
PEDERSEN (85)	1926-1945	157	38,0 %
BARNES and MORGANS (2)	1929-1949	40 15	55,0 % 20,0 %
HÖRMANN (42)	1934-1949	20	40,0 %
PEDERSEN (85)	1946-1952	152	27,0 %
DAKLEY (78)	-1953	458 275	40,3 % 26,7 %
FROEWIS und PLATTNER (24)	1936-1955	54	35,0 %
PEDERSEN (85)	1953-1955	113	15,0 %
CONSTAM et al. (12)	1941-1958	53	39,0 %
PEDOWITZ and SHLEVIN (94)	1950-1959	240	7,9 %
WHITE (126)	-1959	900	13,0 %
HALLER (32)	1949-1959	60	18,2 %
HARTL (36)	1954-1961	41	26,8 %
CONSTAM (12)	1941-1962	100	30,0 %
JOST (56)	1959-1962	47	19,0 %
WORM, JUTZI (131)	1952-1962	127	20,5 %
VEDRA (121)	1952-1963	137	18,9 %

Autor	Jahr	Fälle	Kindliche Sterblichkeit
PEDERSEN (90)	1959-1963	304	17,9 %
OAKLEY (80)	1958-1963	235	13,1 %
HERRE et al (41)	1963	89	25,8 %
DAWEKE und HÜTER (17)	1956-1963	28	35,7 %
SAUER, SCHMOLLING (106)	1952-1964	147	15,6 %
WORM, JUTZI (131)	1952-1965	622	15,4 %
WORM, JUTZI (131)	1962-1965	173	12,0 %
CONSTAM (13)	1941-1965	140	25,0 %
	1959-1965	76	16,0 %
ZICHEL und KRÄUBIG (132)	1954-1965	65	24,6 %
VEDRA (121)	1964-1966	111	12,6 %
FROEWIS und ROGOVITS (25)	1961-1967	118	18,6 %
DIETEL und BIELFELDT (20)	1952-1968	155	14,2 %
HÜTER und DAWEKE (17)	1964-1967	95	16,8 %
HÜTER und DAWEKE (18)	1968-1969	36	13,9 %
STANDL, DITTMAR und MEHNERT (117)	1971	105	18,1 % (gereinigt 7,5 %)
PEDERSEN (93)	1970-1971	144	7,6 %

Zusammenstellung der zur Zeit optimalen Bedingungen
für die Betreuung der schwangeren Diabetikerin und
Prädiabetikerin

Die Erfolge der großen Behandlungszentren legen den Gedanken nahe, die diabetische Schwangere nach Möglichkeit in solch einem Zentrum überwachen und behandeln zu lassen. Diese Überlegung führte in der DDR schon 1954 zu der Verfügung des Gesundheitsministerium, daß "Diabetes mellitus bei Schwangeren eine Indikation für klinische Geburtshilfe in einer Spezialabteilung mit besonderer Erfahrung ist".

Die allerwichtigste Forderung ist die nach einer optimalen Stoffwechseleinstellung und lückenloser sowie intensiver Schwangerenberatung. Daraus folgt, daß die Patientin genauestens aufgeklärt werden muß, um ihre verständnisvolle Mitarbeit zu gewinnen, ohne die (trotz eines noch so guten Zusammenspiels zwischen dem Internisten und dem Gynäkologen) eine erfolgreiche Führung der Schwangeren nicht möglich erscheint.

HERRE (40) wies wohl als Erster schon 1966 darauf hin, daß es darauf ankomme, daß die Fürsorge im Hinblick auf die Gravidität vor dem Eintritt derselben zu beginnen hat. Die sich Kinder wünschende junge Diabetikerin soll sich unter anderem auch zur Einteilung nach dem WHITE'schen Schema folgenden Untersuchungen unterziehen:

1. Einer gynäkologischen Untersuchung. Da die Diabetikerin häufig Regelanomalien wegen Genitalhypoplasien und Ovarialinsuffizienzen aufweist, sollte erst einmal eine Behandlung der eventuell vorhandenen Zyklusschäden angestrebt werden. Die Messung der Basaltemperatur und eventuelle Aufzeichnung der Kohabitationen ist anzuraten.

2. Eine ophthalmologische Untersuchung wird Aufschluß geben über den Grad der Sekundärschäden des Diabetes mit gleichzeitiger Aussonderung der Fälle, die aufgrund des Augenhintergrundbefundes einer Interruptio sowie einer Sterilisation zugeführt werden müssen.
3. Eine ausgiebige Nierendiagnostik mit mehrfacher Bestimmung der Albuminurie, des Harnstoff-Stickstoffs, des Elektrolytstatus sowie des quantitativen Urinsedimentes im Abstand von 14 Tagen, wird die Gefährdung für die zweite Schwangerschaftshälfte offenbaren. Im Bedarfsfall werden Clearance-Untersuchungen vorgenommen. Bei einer Nephropathie mit konstanter Albuminurie und mit erhöhter Stickstoff-Retentionslage oder bei deutlich pathologischen Clearance-Befunden ist von einer Gravidität abzuraten (40). Bei eingetretener Schwangerschaft ist gegebenenfalls der Rat eines Nephrologen erforderlich.

Die optimale Stoffwechselführung liegt ganz in den Händen des Internisten, und somit auch die Bestimmung der Häufigkeit der stationären Kontrollen. Im allgemeinen werden drei stationäre Aufenthalte nötig sein und zwar kurz nach Graviditätsbeginn, dann etwa im 4. bis 5. Monat und rechtzeitig vor der Geburt, d. h. in der 32. Woche. Der Blutzucker sollte vor Eintritt der Gravidität bis zur Beendigung der Organogenese 180 - 160 mg% nicht unterschreiten (40). Danach strebt man normoglykämische Werte an (46). Eine "scharfe" Blutzuckereinstellung gegen Ende der Schwangerschaft, wobei die Werte oft auch unter 100 mg% liegen, reduziert die Komplikationshäufigkeit. Das zweite Kardinalproblem ist die vorzeitige Geburtseinleitung zum optimalen Zeitpunkt. Dieser muß für jedes Kind individuell nach den Gesichtspunkten, die sich aus den Diskussionsbeiträgen der sechziger Jahre ergaben,

bestimmt werden. Im allgemeinen wird dies in der Zeitspanne von der 35. - 38. Woche p. m. sein. Die richtige Wahl des Geburtsweges kann ebenso nicht generell beantwortet werden. Die differenten Standpunkte scheinen sich jedoch anzunähern. Die "Konservativen" erweiterten und die Sektio-Anhänger schränkten ihre Sektio-Indikationen ein. Nach dem Schwangerschaftsverlauf, dem Grad der Überwachung, nach der Dauer und Schwere der Stoffwechselstörung sowie nach der Überwachungskapazität für den Geburtsvorgang wird man hier den optimalen Weg gehen müssen. Über die Notwendigkeit der sofortigen pädiatrischen Betreuung des Neugeborenen mit nach Möglichkeit bei der Geburt anwesenden Pädiater gibt es keine Diskussionen.

Die Erforschung der Ursachen der Plazentarinsuffizienz und das therapeutische Angehen derselben wird uns der größten Probleme entledigen. Sie wird auch mithelfen, bei der Entscheidung der Frage ob primär die Sectio caesarea oder die Entbindung per vias naturales durchzuführen ist.

Nach PEDERSEN (92) liegt die unvermeidbare perinatale Letalität bei 10 %. Dies ist fünfmal so hoch wie die Norm.

Der entscheidende Fortschritt bei der Verringerung der kindlichen perinatalen Letalität diabetischer Mütter kann nicht aus einer noch ausgefeilteren Schwangerschaftsfürsorge, einer noch sicheren konventionellen Entbindungsterminbestimmung und einer noch besseren neonatalen Pflege kommen, sondern allein aus den Ergebnissen der Plazentaforschung mit der Möglichkeit der genauen Bestimmung des Grades der Plazentarinsuffizienz.

Wesentlich ist in diesem Zusammenhang auch eine genauere Kenntnis der hormonellen Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels. Dann wird es möglich sein, sich durch Bestimmung der Hormonspiegel ein genaues Bild der augenblicklichen Stoffwechselsituation zu machen und sich nicht nur an sekundären Veränderungen wie Glykämie und Glykosurie grob zu orientieren.

In letzter Zeit glaubt man einen Parameter für den aktuellen Funktionszustand der Plazenta im plazentaren Laktogen gefunden zu haben (60). Eine endgültige Beurteilung ist wegen der noch zu geringen Zahl von Untersuchungen nicht möglich.

Literaturverzeichnis

1. AHLFELD, F. Lehrbuch der Geburtshilfe
3. Auflage, S. 277 (1903)
2. BARNES, H.H. F. and Pregnancy complicated by diabetes
M. E. MORGANS Brit. Med. J., I, 51 (1949)
3. BARTELHEIMER, H. Diabetes und Schwangerschaft
 Ärztl. Wschr. 5, 541 (1950)
4. BARTELHEIMER, H. Pathogenetische und therapeutische
H. SAUER: Probleme der Schwangerschaft
 diabetischer Frauen
 Internist (Berl.) 4, 139 (1963)
5. BEEK van, C. Embryopathia diabetica und die Diagnostik
 des mütterlichen Diabetes mittels
 Sektion ihres totgeborenen Kindes
In: Probleme der fetalen Endokrinologie
3. Symp. dtsch. Ges. Endokrinol.
Bonn 1955, S. 124, Springer 1956
6. BENNEWITZ, H.G. De diabete mellito, graviditatis
 symptomate
 Diss. inaug. med. Berolini 1824
7. BERNHARD, P. Unfruchtbarkeit des Weibes
 Seitz-Amreich, 2. Auflage
8. BOUCHARDAT, C Der Stoffwechsel der Frau
 zit. nach HEUPKE, W. Biologie und Pathologie des Weibes
 Seitz-Amreich, Bd. 2, S. 137
 Urban & Schwarzenberg, Wien 1952
9. BOWEN, B.D. and Pregnancy and diabetes with report
N. HEILBRUN of 5 cases and review of literature.
 Amer. J. med. Sci. 183, 803 (1932)
10. BRANDSTRUP, E. Perinatal mortality in diabetic
 M. OSLER, J. PEDERSEN pregnancy. The relationship to foetal
 management during pregnancy and foetal
 age and weight.
 Acta endocr. (Kbh) 37, 434 (1961)
11. CANTOR, E.B., Hyaline membrane disease
 SILVERMAN, M., BALADI, K, Obstetr. gynec. 12, 632 (1958)
 BRAHEN, L.J.

12. CONSTAM, G.R.,
L. JOST, Th. RUST,
H. WILLI Diabetes und Schwangerschaft
Schweiz. med. Wschr. 93, 1611, 1947,
(1963)
13. CONSTAM, G.R. Diabetes und Schwangerschaft
Intermedizinische Probleme
Gynaecologia (Basel) 159, 193 (1965)
14. CONSTAM, G.R. Der Diabetes mellitus
In: Labhart, A. Klinik der inneren
Sekretion - Springer 1957
15. CREUTZFELDT, W.
E. PERINGS Diabetes und Schwangerschaft
Wien med. Wschr. 117, 281 (1967)
16. DANOWSKI, T.S. Diabetes mellitus
Baltimore: Williams & Wilkins
Company 1957
17. DAWEKE, H.
K.A. HÜTER Diabetes u. Gravidität
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 76 (1970)
18. DAWEKE, H., K.A.HÜTER
B. SACHSSE, J.GLEISS,
K. JAHNKE, F.A.GRIES,
P.H.WERNERS,
A. IRTEL v.BRENNENDORFF,
H. IDEL u. K.BECKER Diabetes und Schwangerschaft
Ursachen und therapeut. Beeinflußbar-
keit der kindlichen Sterblichkeit
Dtsch. med. Wschr. 95, 1747 (1970)
19. DAWSON, J.E. Der Effekt von Tolbutamid auf
schwangers Albinoratten und ihre Jungen
Diabetes 13, 527 (1964)
20. DIETEL, H.
H. BIELEFELDT Geburtshilfliche Gesichtspunkte beim
Diabetes in der Schwangerschaft
Geburth. u. Frauenheilk. 28, 513 (1968)
21. DITSCHUNEIT, H. Der Prädiabetes
Dtsch. med. Wschr. 90, 1925 (1965)
22. DITTMAR, F. W.,
W. PENNING Sectio caesarea bei Diabetes mellitus?
Med. Klin. 61, 966 (1966)
23. EASTMANN, N.J. Diabetes mellitus and Pregnancy
Obstet. Gynec. Survey 1,3 (1946)
24. FROEWIS, J. und
W. PLATTNER Diabetes, Schwangerschaft und Geburt
Wien. klin. Wschr. 67, 508 (1955)
25. FROEWIS, J.,
N. ROGOVITS Diabetische Schwangerschaft u. Geburt
Wien. klin. Wschr. 81, 129 (1969)

26. GELLIS, S. S.,
D.Y. HSIA The infant of diabetic mother
Amer. J. Dis. Child. 97, 1 (1959)
27. GILBERT, J.A.L.,
D.M. DUNLOP Diabetic fertility, maternal mortality,
and foetal loss rate
Brit. Med. Journal 1, 48 (1949)
28. GRAFE, E. Diabetes mellitus
In: NDK, G.u. F. Klemperer, Bd. II
S. 682 (1928), Urban & Schwarzenberg
29. GRUENWALD, P. Chronic fetal distress and placental
insufficiency
Biol. Neonat. 5, 215 (1963)
30. HAGBARD, L. Pregnancy and diabetes mellitus
Göteborg 1956
31. HAGBARD, L. Pregnancy and diabetes mellitus
In: Hamblen, E.C.: American Lecture
Series Nr. 499, Thomas Springfield I,
11, 1961
32. HALLER, H. Diabetes mellitus und Schwangerschaft
Dtsch. Gesundheit-Wes. 18, 1338 (1963)
33. HAMMACHER, K. Die kontinuierliche elektronische Über-
wachung der fetalen Herzrätigkeit vor
und während der Geburt
In: Friedberg, V., Küser, O., Ober, K.G.,
Thomsen, K., Zander, J.: Geburtshilfe
und Frauenheilkunde, Bd. II, Thieme 1967
34. HARNACK, von G.A. In: Entwicklungsphysiologie des Kindes
Springer-Verlag, Berlin 1964
35. HARTL, H. Diabetes und Schwangerschaft
Geburtshilfe u. Frauenhk. 15, 83 (1955)
36. HARTL, H. Diabetes u. Schwangerschaft
Zbl. Gynäk. 85, 55 (1963)
37. HEISIG, H. Zur Ketonurie der schwangeren Diabetikerin
In: IV. Int. Symp. über Diabetesfragen
Karlsburg 1965. Hreg. G. Mohnike
VEB-Verlag Volk u. Gesundheit Berlin 1966
38. HENLEY W.E.
(zit. n. A. LABHART) Diabetes and pregnancy
N.Z. med. J. 46, 386 (1947)

39. HERRE, H.D.,
G. BESTVATER
Die Behandlung und Entbindung der
diabetischen Schwangeren
Zbl. Gynäk. 87, 657 (1965)
40. HERRE, H.D.
Die Betreuung der diabetischen Schwangeren
während der Gravidität
Dtsch. Gesundh.-Wes. 21, 577 (1966)
41. HERRE, H.D.,
Z. HORKY, E. JUTZI
Stoffwechselführung und Geburtsleitung
bei 300 Entbindungen diabetischer
Schwangerer
In: IV. Int.Symp. über Diabetesfragen
Karlsburg 1965, Hrgg.: G. Möhnike
VEB-Verlag Volk u. Gesundheit Berlin
S. 53, (1966)
42. HÖRMANN, G.
Schwangerschaft und Geburtsleitung bei
Diabetes mellitus
Dtsch. med. Wschr. 75, 1741 (1950)
43. HOFMEIER
Über seltenere Indikationen zur Unter-
brechung der Schwangerschaft infolge
innerer Krankheiten
Dtsch.med.Wschr. 17, 672 (1906)
44. HORKY, Z., E. JUTZI
Das Placentargewicht bei Diabetes mellitus
Zbl. Gyn. 86, 769 (1964)
45. HORKY, Z.
Reifungsstörungen der Plazenta bei
Diabetes mellitus u. deren Konsequenzen
In: IV. Int.Symp. über Diabetesfragen
Karlsburg 1965, G. Möhnike,
VEB-Verlag Volk u. Gesundheit Berlin 1966
46. HORKY, Z.
Der Insulinverbrauch bei diabetischen
Frauen während der Schwangerschaft
und bei der Geburt
Zbl. Gynäk. 87, 672 (1965)
47. HORKY, Z.
U. FISCHER, E.WAPPLER
Schwangerschaft bei Diabetes mellitus
(Stuttgart 1969)
48. HÜTER, K.A.
Diskussionsbeitrag. 146. Sitzung der
Niederrheinisch.-Westfälischen Ges.
für Gynäkologie u. Geburtshilfe
14. Jan. 1967 in Düsseldorf
49. HÜTER, K.A.
Latenter u. manifester Diabetes mellitus
Gynäkologie 1, 60 (1968)

50. HÜTER, K.A. Diabetes mellitus u. Gravidität
Therapiewoche 18, 32 (1968)
51. HURWITZ, D. and F.C. IRVING Diabetes and pregnancy
Amer. J. med. Sci. 194, 85 (1937)
52. JACKSON, W.P.U. Prediabetes: a survey
S. Afr. J. Lab. Clin. Med. 6, 127 (1960)
53. JACKSON, W.P.U. Is pregnancy diabetogenic?
Lancet II, 1369 (1961)
54. JOSLIN, E.P. Treatment of Diabetes Mellitus,
Philadelphia, Lea & Febiger, 861 (1928)
55. JOSLIN, E.P. The Treatment of Diabetes mellitus
Lea & Febiger, Philadelphia 1952
56. JOST, L. Beobachtung an 100 Geburten diabetischer
Frauen
Arch. Gynäk. 199, 209 (1963)
57. KADE, H. u. H. DIETEL Die Prognose der Schwangerschaft bei
prädiabetischen u. diabetischen Frauen
Deutsch. med. Wschr. 77, 673 (1952)
58. KASS, E.H. Bacteriuria and pyelonephritis of
pregnancy
Am. intern. Med. 56, 46 (1962)
59. KATSCH, G. Diabetes und Schwangerschaft
Münch. med. Wschr. 99, 1108 (1957)
60. KELLER, P.J. u. C. GERBER Die hormonale Früherkennung der fetalen
Gefährdung in der Schwangerschaft
Geb. Hilfe u. Frauenheilk. 31, 973 (1971)
61. KLEINWÄCHTER Zeitschr. f. Geburtsh. und Gyn. Bd. 38,
S. 191, Wiener med. Presse Nr. 51 (1904)
62. KLOOS, K. Zur Pathologie des Feten und der Neu-
geborenen diabetischer Mütter
Virchow's Arch. path. Anat. 321, 177
(1952)
63. KORP, W. Die prädiabetische Mutter
Wien. klin. Wschr. 77, 1028 (1965)
64. KORP, W. Diab. u. Schwangerschaft
Die diabetische Mutter
Wien. klin. Wschr. 81, 63 (1968)

65. KRAUSSOLD, E. Spontangeburt oder Kaiserschnitt bei diabetischen Schwangeren
In: IV. Intern. Symp. über Diabetes-
fragen Karlsburg 1965. G. Mohnike,
VEB-Verlag, Volk u. Gesundheit Berlin,
S. 58, (1966)
66. KUBLI, F. Fetale Gefahrenzustände und ihre Diagnose
G. Thieme-Verlag Stuttgart 1966
67. KYLS, G. C. Diabetes and Pregnancy
Ann. int. Med. 59, Suppl. 3 (1963)
68. McLENDON, H. and J.R. BOTTOMY A critical analysis of the management
of pregnancy in diabetic women
Amer. J. Obstet. Gynec. 80, 641 (1960)
69. MEHNERT, H. Prädiabetes und Schwangerschaft
F.W. DITTMAR, Münch. med. Wschr. 108, 944 (1966)
H. FÖRSTER u. J. KEMPE
70. MESTWERDT, G. Zur Frage der Schnittentbindung bei
diabetischen Schwangeren
Geburtsh. u. Frauenhk. 12, 673 (1952)
71. MESTWERDT, G. Das Verhalten der Leibesfrucht bei
Diabetes und Schwangerschaft
Münch. med. Wschr. 101, 1880 (1959)
72. MESTWERDT, G. Über den Fetus dysmaturus
Geb. u. Frhk. 20, 595 (1960)
73. MOHNIKE, G. Schwangerschaft u. Neugeborenes der
zuckerkranken Frau
IV. Int. Symp. über Diabetesfragen
Karlsburg 1965 - Berlin 1966
74. MURPHY, R. zit. n. BARTELBEIMER
75. NAUNYN, B. Der Diabetes mellitus
A. Holder, Wien 1906
76. NELSON, H.B. Pregnancy complicated by Diabetes
L. GILLESPIE and mellitus
P. WHITE Obstet. a. Gynec. 1, 219 (1953)
77. NOORDEN von zit. nach G. KATSCH (1912)
78. OAKLEY, W. Prognosis in diabetic pregnancy
Brit. med. J. II, 1413 (1953)

79. OAKLEY, W. III. Kongr. Internat. Diab. Fed.
Düsseldorf 1958
G. Thieme, S. 574 (1959)
80. OAKLEY, W. The treatment of diabetes mellitus
In: Leibel, B.S., Wrenshall, G.A.:
On the nature and treatment of diabetes
Excerpta Medica Foundation 84, 1965
IDF-Verlag, Chap. 54
81. OFFERGELD, H. Zuckerkrankheit u. Schwangerschaft in
ihren Wechselbeziehungen
Arch. Gynäk. 86, 160 (1908)
82. OSLER, M. Structural and chemical changes in the
infant of diabetic and prediabetic mothers
In: Leibel, B.S. Wrenshall, G.A.:
Excerpta Medica Foundation 84, 1965
IDF-Verlag Chap. 50
83. PEDERSEN, J. Course of diabetes during pregnancy
Acta endocr. (Kbh) 9, 342 (1952)
84. PEDERSEN, J. Foetal mortality in diabetics in relation
to management during the latter part of
pregnancy
Acta endocr. (Kbh) 15, 282 (1954)
85. PEDERSEN J. und Foetal mortality in pregnant diabetics
E. BRANDSTRUP Lancet I, 607 (1956)
86. PEDERSEN, J. Zit. nach LABHART, A.
Klinik der inneren Sekretion
Springer-Verlag 1957
87. PEDERSEN, J. III. Kong. d. Internat. Diabetes-
federation, Düsseldorf 1958, S. 573
G. Thieme - Stuttgart - 1959
88. PEDERSEN, J. Congenital malformation in newborn
infants of diabetic women
Lancet I, 1124 (1964)
89. PEDERSEN, J. Foetal mortality in pregnancy of
diabetics
Acta endocr. (Kbh) 50, 95 (1965)
90. PEDERSEN, J., Prognosis of the outcome of pregnancies
L.M. PEDERSEN in diabetes.
A new classification.
Acta endocrin. (Kbh) 50,70 (1965)

91. PEDERSEN, J. Perinatal mortality in babies of diabetic mothers
In: Leibel, B.S., Wrenshall G.A.
On the Nature and Treatment of Diabetes
Excerpta Medica Foundation 84, 1965,
IDF-Verlag, Chap. 54
92. PEDERSEN, J. Diabetes and Pregnancy
In: Handbuch des Diabetes mellitus Bd. II,
S. 503-536, Hrsg. Ernst F. Pfeiffer, 1971
93. PEDERSEN, J. Die Schwangerschaft und das Kind der diabetischen Frau
21. Deutscher Kongreß f. ärztl. Fortbildung, Berlin (1972)
94. PEDOWITZ, P.,
E.L. SHLEVIN Review of management of pregnancy complicated by diabetes and altered carbohydrate metabolism
Obstet. and Gynec. 23, 716 (1964)
95. PEEL, J. H. III. Kongreß der internat. Diabetes-föderation 1958, S. 550
G. Thieme 1959
96. PENNING, W. und
F. DITTMAR Diabetes mellitus und Schwangerschaft
Med. Klinik. 60, 1229 (1965)
97. PETRIDES, P. Diabetes und Schwangerschaft aus der Sicht des Internisten
146. Sitzung der Niederrheinisch-Westfälischen Gesellschaft für Gyn. u. Geburtshilfe Düsseldorf 1967
98. PFEIFFER, E. F. Anerkannte diabetogene Hormone und Zuckerkrankheit des Menschen
Dtsch. med. Wschr. 90, 855 (1965)
99. PLOTZ, E.J. und
R.L. FRIEDLANDER Endokrine Erkrankungen und Schwangerschaft
In: Friedberg, V., O. Käser, K.G. Ober, K. Thomsen, J. Zander: Geburtshilfe und Frauenheilkunde, Bd. II
G.Thieme - Stuttgart, 1967
100. ROSENBERG, M. zit. n. KATSCH (1924)
101. ROTH, D.B. The frequency of spontaneous abortion
Int. J. Fert. 8. 431-433 (1963)
102. RUST, Th. Diab. u. Schwangerschaft. Geburts-hilfliche Aspekte
Gynaecologia (Basel) 159, 215 (1965)

103. RUST, Th. Der Einfluß des Diabetes auf die Schwangerschaft
Bull. schweiz. Akad.med. Wiss. 21, 90 (1965)
104. RUST, Th. Schwangerschaft bei zuckerkranken Frauen
Praxis 55, 1361 (1966)
105. SALING, E. Diskussionsbemerkung
In: Elert, R. K.A. Hüter: Die Prophylaxe frühkindlicher Hirnschäden
G. Thieme, Stuttgart, 1966
106. SAUER, H., E. SCHMOLLING
H. J. SIEGELER Schwangerschaftsführung und Geburts-
leitung bei Diabetes mellitus
Dtsch. med. Wschr. 90, 817 (1965)
107. SCHLÜSSEL, H. Diabetes in der Schwangerschaft
Monatsk. ärztl. Fortbg. 17, 436 (1967)
108. SCHREIBER, W. Pyelonephritis und Bakteriurie während
der Schwangerschaft
Med. Welt 1329 (1964)
109. SCHWARTZ, M.,
J. SCHNEEWEISS, E. BOCK Über perinatale Sterblichkeit von
Kindern diabetischer Mütter
Schweiz. med. Wschr. 90, 751 (1960)
110. SEEL, W. Diabetes und Schwangerschaft
Med. Welt 17, 180-183 (1966)
111. SEITZ, L. und
H. AMREICH Biologie und Pathologie des Weibes
2. Aufl. Bd. VIII, 705
112. SEITZ, L. und
M. ROSENBERG Neue Deutsche Klinik Bd. 2, 681 (1928)
G.u. F. Klemperer
113. SIEGELER, H.-J. Die Bedeutung der Schwangerenfürsorge
bei Diabetikerinnen
Med. Welt 265 (1961)
114. SIEGELER, H.-J. Praktische Gesichtspunkte zur Führung
der graviden Diabetikerin
Med. Welt 32, 1688 (1964)
115. SKIPPER, E. Diabetes mellitus and Pregnancy
J. Med. 2, 353 (1933)
116. SMITH, G. V. and
O. W. SMITH Internal secretions and toxemia of late
pregnancy
Physiologic. Rev. 28, 1 (1948)
zit. n. Labhart, A - Klinik der inneren
Sekretion, S. 785

117. STANDL, E., F.W. DITTMAR, Klinische Erfahrungen bei der Betreuung
H. MEHNERT von graviden Diabetikerinnen
Med. Welt 20, 832 (1971)
118. STEGMANN, H. Diabetes und Schwangerschaft aus der
Sicht des Geburtshelfers
146. Sitzung der Niederrheinisch-West-
fälischen Ges. für Gynäkologie u. Ge-
burtshilfe am 14. Jan. 1967, Düsseldorf
119. TAYLOR, E. St., Measurements of placental function
P.D. BRUNS, H.J. HEPNER, Amer. J. Obstetr. Gynec. 76, 983 (1958)
V.E. DROSE
120. VALLANCE-OWEN, J. Insulin antagonism in the plasma of obese
M. D. LILLEY diabetics and prediabetics
Lancet I, 806 (1961)
121. VEDRA, B. Erfahrungen mit der Behandlung von 240
diabetischen Schwangeren
Geburtsh. u. Frauenheilk. 27, 552 (1967)
122. WHITE, P. a. H. HUNT Pregnancy complicating diabetes
J. clin. Endocr. 3, 500 (1943)
123. WHITE, P. Pregnancy complicating diabetes
In: Joslin, E.P. (Hrsg). The Treatment
of Diab. mellitus
8. Aufl. Philadelphia 1948
124. WHITE, P. In: Joslin, E.P. The Treatment of
Diabetes mellitus (Philadelphia 1952)
125. WHITE, P. Use of female sex hormone therapy in
L. GILLESPIE and pregnant diabetic patients
L. SEXTON Amer. J. Obstet. Gynec. 71, 57 (1956)
126. WHITE, P. Pregnancy complicating diabetes
In: Joslin, E.P. The treatment of
diabetes mellitus, 10. Edit.,
Verlag Lea & Febinger, Philadelphia 1959
127. WILKERSON, H.L.C. Maternal prediabetes and outcome of
pregnancy - A preliminary report
Amer. J. Publ. Health, 49, 1032 (1959)
128. WILLI, H. Kinder zuckerkranker Mütter
Praxis 55, 1368 (1966)

129. WILLIAMS, J.W. Obstetrics, New York
D.Appleton & Co (1924)
130. WORM, M. Diabetes mellitus und Schwangerschaft
Eine klinische Studie
Akademie-Verlag, Berlin 1959
131. WORM, M., E.JUTZI Behandlungsergebnisse der von 1952-1962
in Karlsburg betreuten diabetischen
Schwangeren.
In: Mohnike, G. (Hrsg). IV.Int.Symp.
Über Diabetesfragen, Karlsburg 1965,
S. 45 (Berlin 1966)
132. ZICHEL, R., Praktische Gesichtspunkte bei der Be-
H. KRÄUBIG treuung schwangerer Diabetikerinnen
Geburtsh. u. Frauenheilk. 27, 233 (1967)
133. ZONDEK, B., Further studies on urinary oestriol
V. PFEIFER excretion during pregnancy and its
significance for estimation of placental
function and dysfunction in advanced
pregnancy
Acta Obstet. Gynec.Scand. 38, 742 (1959)

Herrn Prof. Dr. med. H. Gansau, Direktor des
Städtischen Wenckebach-Krankenhauses und
Chefarzt der Geburtshilflich-Gynäkologischen
Abteilung danke ich für die Überlassung des
Themas und das ständige Interesse an der
Arbeit.

Berlin, den 15. Jan. 1973

L e b e n s l a u f

Am 27. November 1943 wurde ich in Berlin geboren.
Zu Ostern 1963 bestand ich die Reifeprüfung an der
Ranke-Schule in Berlin.

Nach vorklinischem und klinischem Studium in Berlin
und Erlangen-Nürnberg bestand ich die ärztliche
Prüfung an der Freien Universität am 5. März 1970.

Vom 1. April 1970 bis zum 30. April 1971 leistete
ich meine Medizinalassistentenzeit in verschiedenen
städtischen Krankenhäusern Berlins ab.

Als Assistent der Chirurgischen Abteilung arbeitete
ich im Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus vom
1. Mai 1971 bis zum 31. Januar 1972.

Seit dem 1. Februar 1972 bin ich in der Geburts-
hilflich-Gynäkologischen Abteilung des Städtischen
Wenckebach-Krankenhauses beschäftigt. Hier erstellte
ich unter Leitung des ärztlichen Direktors Herrn
Prof. Dr. Gansau die vorliegende Dissertationsarbeit.

Druck:

Der Präsident der Freien Universität Berlin

- Universitätsdruckerei -

1 Berlin 41, Kelchstraße 31

